

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA**



**ALTERAÇÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA  
MUCOSA ORAL E DOS LÁBIOS**

**ANA CATARINA BARBOSA REIS DE SOUSA**

**MESTRADO INTEGRADO**

2011

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA**



**ALTERAÇÕES POTENCIALMENTE MALIGNAS DA**  
**MUCOSA ORAL E DOS LÁBIOS**

**Dissertação orientada pelo Prof. Doutor Daniel de Sousa**

**ANA CATARINA BARBOSA REIS DE SOUSA**

**MESTRADO INTEGRADO**

2011

## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus Pais e á minha Irmã, pelo apoio total, carinho, amor, dedicação e paciência intermináveis que me trouxeram até onde estou hoje.

Ao Professor Doutor Daniel de Sousa, pelos seus conselhos e orientação na realização deste trabalho.

Ao Gaby, por tantas coisas.

Ao Pedro, ao João e ao Gonçalo, pela enorme amizade, pelo apoio constante e por estarem sempre por perto, nos bons e nos maus momentos.

Aos meus colegas e amigos João Teixeira, Sandra Marquez, Gonçalo Conde e José Eusébio, que me acompanharam neste longo percurso, tornando tudo mais fácil. Em especial à Joana Pacheco por todo o apoio e dedicação.

Obrigado

## RESUMO

As alterações potencialmente malignas da mucosa oral constituem um grupo de alterações morfológicas. São lesões clinicamente observáveis que podem sofrer transformação maligna, podendo assim preceder carcinomas orais, nomeadamente o carcinoma pavimentocelular. Assim acabam por ser indicadores de risco de possíveis futuras malignidades. Estas podem ocorrer no local da lesão ou em qualquer outra localização da mucosa oral e orofaríngea normal.

Estas alterações orais incluem a leucoplasia oral; a leucoplasia verrucosa proliferativa; a eritroleucoplasia; a eritroplasia; a fibrose oral submucosa; o líquen plano oral; a candidíase crónica hiperplásica; as palatites nos fumadores em inversão e a queratose do tabaco não fumado. A queilite actínica peri-oral tem também um potencial de evolução para a malignidade.

Destacando-se dentre estas, a leucoplasia, uma lesão branca cujo diagnóstico é feito por exclusão e que é a lesão mais frequente dentro deste grupo; a eritroplasia, uma lesão vermelha cujo diagnóstico é também feito por exclusão e que apresenta o maior potencial de evolução. E ainda a leucoplasia verrucosa proliferativa, uma forma particularmente agressiva e rara de leucoplasia, com elevado risco de evolução para a malignidade.

Existem ainda várias doenças e síndromes que além de manifestações sistémicas e cutâneas, podem apresentar lesões na mucosa oral e peri-oral, com potencial de evolução para a malignidade. Dentro destas estão incluídas: a disqueratose congénita, o lúpus eritematoso discóide, epidermólise bolhosa e xeroderma pigmentosum, e ainda a sífilis terciária.

O reconhecimento pelos Médicos Dentistas destas alterações da mucosa oral, na sua prática clínica diária, tendo em vista o seu diagnóstico precoce é um importante passo para aumentar as taxas de sobrevivência e diminuir as taxas de morbilidade associados ao cancro oral.

**Palavras-Chave:** alterações orais potencialmente malignas; lesões orais pré-malignas; leucoplasia oral; eritroplasia; leucoplasia verrucosa proliferativa

### ABSTRACT

Oral potentially malignant disorders are a group of morphological changes of the oral mucosa. These are a group of clinically observable lesions that can undergo malignant transformation, so they may precede oral carcinomas, squamous cell cancer in particular. Therefore they turn out to be indicators of a possible future risk for malignancies. They may occur at the injury site or in any other location of the normal oropharyngeal and oral mucosa.

These disorders include oral leukoplakia, oral; proliferative verrucous leukoplakia; speckled leukoplakia; erythroplakia; oral submucous fibrosis, oral lichen planus, chronic hyperplastic candidiasis; palatites in inversion smokers and non-smoked tobacco keratosis. Perioral actinic cheilitis also has a potential to progress to malignancy.

Standing out among them, leukoplakia, a white patch whose diagnosis is made by exclusion is the most frequent injury within this group; erythroplakia, a red lesion whose diagnosis is also made by exclusion presents the greatest potential for malignant evolution. Also proliferative verrucous leukoplakia, a rare and particularly aggressive form of leukoplakia with a high risk of progression to malignancy.

There are, still, several diseases and syndromes that, in addition to its systemic manifestations and cutaneous lesions, may present lesions in the oral and peri-oral mucosa, with potential to progress to malignancy.

Within these are: congenital dyskeratosis, discoid lupus erythematosus, epidermolysis bullosa and xeroderma pigmentosum, and also tertiary syphilis.

The recognition of these disorders by Dentists in their daily practice, aiming its early diagnosis and treatment, is an important step forward towards the increase of survival rates reducing, at the same time the rates of morbidity associated with oral cancer.

**Keywords:** oral potentially malignant disorders, pre-malignant oral lesions, oral leukoplakia; erythroplakia; proliferative verrucous leukoplakia

## LISTA DE ABREVIATURAS E ACRÓNIMOS

**CCH** Candidíase crónica hiperplásica

**CPC** Carcinoma pavimento celular

**CV** Carcinoma verrucoso

**FOS** Fibrose oral submucosa

**LVP** Leucoplasia verrucosa proliferativa

**LPO** Líquen plano oral

## Índice

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	- 1 -
<b>2. OBJECTIVOS</b>	- 2 -
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS</b>	- 2 -
<b>4. RESULTADOS</b>	- 3 -
<b>4.1 LESÕES ORAIS</b>	- 3 -
<b>4.1.1 Leucoplasia</b>	- 3 -
4.1.1.1 Definição E Etiologia	- 3 -
4.1.1.2 Epidemiologia	- 4 -
4.1.1.3 Potencial de evolução para a malignidade	- 4 -
4.1.1.4 Características clínicas	- 5 -
4.1.1.5 Diagnóstico diferencial	- 5 -
4.1.1.6 Histopatologia e meios auxiliares de diagnóstico	- 6 -
4.1.1.7 Diagnóstico definitivo	- 7 -
4.1.1.8 Tratamento e prognóstico	- 8 -
<b>4.1.2 Leucoplasia Verrucosa Proliferativa</b>	- 9 -
4.1.2.1 Definição e etiologia	- 9 -
4.1.2.2 Epidemiologia	- 10 -
4.1.2.3 Características clínicas	- 10 -
4.1.2.4 Diagnóstico diferencial	- 11 -
4.1.2.5 Características histopatológicas	- 11 -
4.1.2.6 Diagnóstico definitivo	- 11 -
4.1.2.7 Potencial de evolução para a malignidade	- 11 -
4.1.2.8 Tratamento e prognóstico	- 12 -
<b>4.1.3 Eritroplasia</b>	- 12 -
4.1.3.1 Definição e etiologia	- 12 -
4.1.3.2 Epidemiologia	- 13 -
4.1.3.3 Potencial de evolução para a malignidade	- 13 -
4.1.3.4 Características clínicas	- 13 -
4.1.3.5 Diagnóstico diferencial	- 13 -
4.1.3.6 Características histopatológicas	- 14 -

4.1.3.7 Diagnóstico definitivo.....	-14-
4.1.3.8 Tratamento e prognóstico.....	-14-
<b>4.1.4 Eritroleucoplasia.....</b>	<b>-14 -</b>
4.1.4.1 Definição e etiologia .....	-14-
4.1.4.2 Epidemiologia .....	-15-
4.1.4.3 Potencial de evolução para a malignidade.....	-15-
4.1.4.4 Características clínicas.....	-15-
4.1.4.5 Diagnóstico diferencial.....	-15-
4.1.4.6 Características histopatológicas.....	-15-
4.1.4.7 Diagnóstico definitivo.....	-16-
4.1.4.8 Tratamento e prognóstico.....	-16-
<b>4.1.5 Líquen Plano Oral .....</b>	<b>-16-</b>
4.1.5.1 Definição e etiologia .....	-16-
4.1.5.2 Epidemiologia .....	-16-
4.1.5.3 Potencial de evolução para a malignidade.....	-16-
4.1.5.4 Características clínicas.....	-17-
4.1.5.5 Diagnóstico diferencial.....	-18-
4.1.5.6 Características histopatológicas.....	-18-
4.1.5.7 Diagnóstico definitivo.....	-19-
4.1.5.8 Tratamento e prognóstico.....	-19-
<b>4.1.6 Fibrose Oral Submucosa.....</b>	<b>-20-</b>
4.1.6.1 Definição e etiologia .....	-20-
4.1.6.2 Epidemiologia .....	-20-
4.1.6.3 Potencial de evolução para a malignidade.....	-21-
4.1.6.4 Características clínicas.....	-21-
4.1.6.5 Diagnóstico diferencial.....	-22-
4.1.6.6 Características histopatológicas.....	-22-
4.1.6.7 Diagnóstico definitivo.....	-22-
4.1.6.8 Tratamento e prognóstico.....	-22-
<b>4.1.7 Candidíase Crônica Hiperplásica.....</b>	<b>- 23-</b>
4.1.7.1 Definição e etiologia .....	-23-
4.1.7.2 Epidemiologia .....	-24-
4.1.7.3 Potencial de evolução para a malignidade.....	-24-



4.1.7.4 Características clínicas.....	-24-
4.1.7.5 Diagnóstico diferencial.....	-25-
4.1.7.6 Histopatologia e meios auxiliares de diagnóstico.....	-25-
4.1.7.7 Diagnóstico definitivo.....	-25-
4.1.7.8 Tratamento e prognóstico.....	-25-
<b>4.1.8 Outras .....</b>	<b>-26 -</b>
<b>4.2 LESÕES PERI-ORAIS .....</b>	<b>-26-</b>
<b>4.2.1 Queilite Actínica .....</b>	<b>-26-</b>
4.2.1.1 Definição e etiologia .....	-26-
4.2.1.2 Epidemiologia.....	-26-
4.2.1.3 Potencial de evolução para a malignidade .....	-26-
4.2.1.4 Características clínicas.....	-27-
4.2.1.5 Diagnóstico diferencial.....	-27-
4.2.1.6 Características histopatológicas.....	-27-
4.2.1.7 Diagnóstico definitivo.....	-27-
4.2.1.8 Tratamento e prognóstico.....	-27-
<b>4.3 LESÕES MUCO-CUTÂNEAS .....</b>	<b>-28-</b>
<b>4.4 OUTRAS.....</b>	<b>-29-</b>
<b>5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS .....</b>	<b>-29 -</b>
<b>6. CONCLUSÃO .....</b>	<b>-30-</b>
<b>7. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>-31 -</b>
<b>ANEXOS</b>	

## 1. INTRODUÇÃO

O carcinoma pavimentocelular (CPC) da cavidade oral é frequentemente precedido por alterações da mucosa oral clinicamente detectáveis, com um potencial de evolução para a malignidade (Kademani & Dierks, 2007; Hsue et al, 2007; Thomson & Hamadah, 2007; Neville & Day, 2002). Este tipo de evolução é progressiva e ocorre através de múltiplos passos sucessivos. A denominação de certas lesões ou alterações da cavidade oral como pré-cancerosas baseia-se em alguns factos: em estudos de *follow up* de longo prazo verificou-se que algumas áreas da mucosa oral poderiam sofrer uma evolução para a malignidade com o decorrer do tempo e ainda no facto de ter sido demonstrado que algumas destas alterações coexistiam nas margens das lesões de CPC.

A terminologia e conceitos em relação a este tema foram sofrendo modificações. Os termos “pré-cancro”, “lesões precursoras”, “pré-malignas”, e “lesões potencialmente malignas” têm sido usados na literatura internacional para indicar estas lesões que têm potencial de evoluir para cancro. Estas alterações potencialmente malignas constituem assim um grupo de alterações morfológicas que podem sofrer transformação maligna. Ou seja, acabam por ser indicadores de risco de possíveis futuras malignidades, sendo que estas poderão ocorrer tanto no local da lesão como em qualquer outra localização da mucosa oral e orofaríngea aparentemente normal.

Na última classificação dos tumores da cabeça e pescoço da OMS estas lesões foram denominadas de “lesões epiteliais precursoras” (Naggar & Reichart, 2005; Warnakulasuriya et al, 2007), definidas como zonas de “epitélio alterado com uma probabilidade aumentada de progressão para CPC” mostrando este epitélio alterado uma variedade de alterações citológicas e de arquitectura, tradicionalmente agrupadas dentro do termo displasia (Barnes et al, 2005). Foi também previamente sugerido pela OMS que deveria haver uma divisão entre lesões e condições potencialmente malignas, definindo-se as lesões como “um tecido morfollogicamente alterado no qual o cancro oral pode mais provavelmente ocorrer do que na mucosa normal adjacente” e as condições como “um estado generalizado associado a um risco significativamente aumentado de cancro” (Warnakulasuriya et al, 2007). Actualmente, estes termos foram substituídos passando a denominar-se todas as lesões e condições como alterações potencialmente malignas, já que a anterior subdivisão não reflectia a sua possível disseminação por toda a cavidade oral e orofaringe (*field cancerization* ou *cancerigénese de campo*). O uso deste termo foi recomendado num recente *workshop* da

OMS, pelo grupo de trabalho do *Collaborating Center for Oral Cancer/Precancer*, em detrimento dos anteriores (Warnakulasuriya et al, 2007).

Estas alterações potencialmente malignas são as seguintes:

- leucoplasia oral
- leucoplasia verrucosa proliferativa
- eritroleucoplasia
- eritroplasia
- fibrose oral submucosa
- líquen plano oral
- candidíase crónica hiperplásica
- palatites nos fumadores em inversão
- queilite actínica peri-oral,

e ainda as lesões muco-cutâneas do lúpus eritematoso discóide, epidermólise bolhosa e xeroderma pigmentosum, as lesões orais da disqueratose congénita, (Warnakulasuriya et al, 2007) e ainda lesões orais devidas à sífilis ( sífilis terciária ) - Barnes et al, 2005.

O aparecimento destas alterações pode encontrar-se ainda associado à anemia de Fanconi e a estados de imunodepressão (como no caso da doença enxerto vs hospedeiro e pacientes transplantados) - van der Waal, 2009.

## **2. OBJECTIVOS**

Pretende-se sistematizar os conhecimentos sobre as lesões orais e peri-orais com potencial de evolução para a malignidade, caracterizando-as clínica e histopatologicamente, percebendo qual o seu potencial de evolução maligna, como fazer o seu diagnóstico, qual o seu tratamento e prognóstico.

## **3. MATERIAIS E MÉTODOS**

Foi realizada uma revisão da literatura existente sobre o tema em língua inglesa e portuguesa. Inicialmente foi feita uma pesquisa no sentido de obter informação geral sobre o tema e posteriormente pesquisou-se isoladamente cada lesão. A pesquisa bibliográfica foi feita nas bases de dados científicas Pubmed, Science Direct e Google scholar. Foram considerados relevantes os artigos publicados entre os anos de 2005 e

2011, além de artigos considerados determinantes anteriores a 2005. Uma parte da bibliografia foi obtida na biblioteca do Instituto Português de Oncologia de Lisboa e na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa. Foi ainda realizada pesquisa em livros de texto de Medicina e Patologia Oral.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 LESÕES ORAIS**

#### **4.1.1 LEUCOPLASIA**

##### **4.1.1.1 Definição e etiologia**

A leucoplasia é actualmente definida como “placa branca tendo excluído (outras) doenças ou alterações conhecidas que não tenham um risco aumentado para o cancro”, de acordo com o resultado do grupo de trabalho do *Collaborating Center for Oral Cancer/Precancer* num recente *workshop* da OMS, realizado no ano 2005 (Warnakulasuriya et al, 2007; van der Waal, 2009).

É um termo clínico para uma lesão sem histologia específica (Lee et al, 2006; Axell et al, 1996; Warnakulasuriya et al, 2007; Neville & Day, 2002).

A sua etiologia não é ainda completamente compreendida, no entanto encontra-se associada a alguns factores de risco, como o tabaco e o consumo excessivo de álcool (Neville et al, 2009; Napier & Speight, 2008; Silverman & Rozen, 1968). Pode estar também ligada ao consumo de noz de areca (Napier & Speight, 2008; Warnakulasuriya et al, 2007) ou *quid* de bétel (Lee et al, 2006; Axell et al 1996). Actualmente a noz de areca é considerada um carcinogénico pela OMS (Amarasinghe et al, 2010).

Algumas lesões não se encontram associadas a nenhum destes factores de risco, sendo totalmente idiopáticas (Napier & Speight, 2008).

De acordo com alguns autores as leucoplasias devem ser classificadas de acordo com as suas características clínicas. Os seus tipos clínicos podem ser divididos primariamente em 2 grandes grupos: leucoplasias homogéneas que, tal como o nome indica, teriam uma superfície uniforme e leucoplasias não homogéneas que representariam uma parte das lesões homogéneas cuja aparência clínica se foi alterando com o tempo. Subdividem-se ainda as leucoplasias não homogéneas em 3 categorias: mistas (ou salpicadas), que apresentariam também áreas vermelhas; nodulares, que teriam, além das áreas vermelhas, pequenas vegetações polipóides e, por último,

verrucosas, cuja superfície teria uma aparência enrugada (Neville et al, 2009; Neville & Day, 2002).

Num workshop da OMS, realizado em 2005 o grupo de trabalho do *Collaborating Center for Oral Cancer/Precancer*, chegou à conclusão de que esta classificação era “imprecisa e de limitado valor”, devendo a leucoplasia não homogênea mista, bem como a nodular denominar-se eritroleucoplasia e a leucoplasia não homogênea verrucosa denominar-se leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP). Com o intuito de serem reconhecidas como lesões distintas, com maior risco de evolução para a malignidade do que a leucoplasia previamente denominada de homogênea e não como subtipos de leucoplasia (Warnakulasuriya et al, 2007).

Existem assim estas duas possíveis classificações para as leucoplasias, sendo a primeira baseada somente no aspecto clínico das lesões (Neville et al, 2009), enquanto a segunda é uma classificação funcional já que contempla distintas possibilidades de evolução para a malignidade de cada uma, para classificar os vários tipos clínicos desta lesão em lesões independentes (OMS, 2005). Neste trabalho foi adoptada esta última classificação precisamente por essa característica.

#### **4.1.1.2 Epidemiologia**

A sua prevalência varia conforme a localização geográfica, aumentando com a idade (Neville et al, 2009; Silverman et al, 1976). Estima-se que mundialmente se encontre entre 0,5% e 3,46% (Petti, 2003; Pindborg et al, 1965).

Alguns autores consideram que existe uma maior prevalência no sexo masculino (Napier & Speight, 2008; Lind, 1987; Einhorn & Wersall, 1967), outros afirmam que é igual em ambos os sexos (Pindborg et al, 1980; Liu et al, 2010). É geralmente diagnosticada a partir da 4ª década de vida (Napier & Speight, 2008), sendo a sua incidência maior na 5ª e 6ª décadas de vida (Liu et al, 2010; Lee et al, 2006; Lind, 1987; Silverman & Rozen, 1968; Einhorn & Wersall, 1967; Gangadharan & Paymaster, 1971; Schepman et al, 1998).

#### **4.1.1.3 Características clínicas**

A sua aparência clínica é variável e tende a alterar-se ao longo do tempo (Neville et al, 2009). Clinicamente, a leucoplasia considerada homogênea, devido ao seu aspecto, apresenta-se como uma placa branca ou acinzentada (Neville & Day, 2002; Silverman et al, 1976), uniformemente elevada e plana, podendo ter uma superfície

fissurada ou enrugada (Warnakulasuriya et al, 2007; Neville & Day, 2002) e geralmente é assintomática (Lodi & Porter, 2008; Silverman & Rozen, 1968). (Anexos - Figura 1)

A leucoplasia pode ocorrer em qualquer localização da mucosa da cavidade oral e orofaringe (van der Waal, 2009), sendo mais frequente na região jugal (Liu et al, 2010; Holmstrup et al, 2006; Neville & Day, 2002; Silverman et al, 1984; Gangadharan & Paymaster, 1971; Silverman et al, 1976; Silverman & Rozen, 1968; Pindborg et al, 1980), pavimento bucal (Holmstrup et al, 2006; Silverman & Rozen, 1968; Schepman et al, 1998) e língua (Silverman & Rozen, 1968; Schepman et al, 1998; Liu et al, 2010; Gangadharan & Paymaster, 1971).

#### **4.1.1.4 Diagnóstico diferencial**

As principais lesões a considerar no diagnóstico diferencial são o líquen plano tipo placa, queratose friccional, leucoedema, nevus branco esponjoso, leucoplasia pilosa, candidíase crónica hiperplásica, reacções liquenóides, *morsicato* bucal ou lingual, linha alba, queimadura por aspirina e lesões provocadas por químicos (Warnakulasuriya et al, 2007; van der Waal, 2009; Neville & Day, 2002). (Anexos - Diagrama 1)

#### **4.1.1.5 Histopatologia e meios auxiliares de diagnóstico**

Dado que leucoplasia se refere a um termo clínico, o seu aspecto histopatológico pode variar muito, não havendo características histopatológicas específicas (Warnakulasuriya et al, 2007).

Pode ou não apresentar displasia, em vários graus (Van der Hem et al, 2005; Sieron et al, 2003; Lee et al, 2006; Axell et al, 1996; Tradati et al, 1997; Chiesa et al, 1993, Warnakulasuriya et al, 2007; van der Waal, 2009).

A OMS reconhece 5 estádios histopatológicos nas lesões precursoras epiteliais (Anexos – Tabela II). Os critérios para diagnosticar displasia foram também descritos nesta classificação da OMS (Barnes et al, 2005). (Anexos – Tabela I).

No entanto segundo alguns Autores a displasia é um espectro, não existindo uma divisão precisa entre os seus vários estádios (van der Waal, 2009; Warnakulasuriya et al, 2008). Além disto pode haver variabilidade entre o diagnóstico dos vários patologistas quanto à presença e severidade da displasia (Kujan et al, 2007; Warnakuulasuriya et al, 2008).

Mais recentemente foi sugerida uma outra classificação estabelecida pelo grupo do *Collaborating Center for Oral Cancer/Precancer*, em 2005, sendo desde 2008 esta a classificação aceite pela OMS (Warnakulasuriya et al, 2008). Em vez dos cinco graus de

displasia podem ser usados apenas dois: lesões de alto risco e lesões de baixo risco (Kujan et al, 2006; Warnakulasuriya et al, 2008). Neste sistema binário as lesões de baixo risco apresentam ausência de displasia ou displasia ligeira e as de elevado risco displasia moderada ou grave (Warnakulasuriya et al, 2008).

Têm sido nomeados diversos métodos de detecção com o objectivo de identificar as lesões em risco de progressão, bem como as suas margens e auxiliar na escolha do local a biopsar. Entre estes temos os corantes de tecidos vitais como o azul de toluidina e azul patente (van der Waal, 2009; Lingen et al, 2008; Epstein et al, 2007; Tradati et al, 1997), embora este método deva ser considerado de utilidade limitada. A citologia esfoliativa pode também ser utilizada para revelar características citomorfológicas, e a fluorescência para referenciar áreas displásicas (van der Waal, 2009; Lingen et al, 2008; Epstein et al, 2007). Surgiu ainda recentemente um sistema de exame da mucosa, que se baseia na autofluorescência dos tecidos, auxiliando na detecção de zonas anómalas da mucosa oral, o VELscope (Lingen et al, 2008; Epstein et al, 2007).

Estes métodos servem apenas como adjuvantes e não substituem de modo algum a observação clínica. Além disto possuem diversas limitações, levando por vezes a resultados falsos-positivos e falsos-negativos, devendo assim o seu uso ser prudente e nunca substituindo a biópsia (van der Waal, 2009; Epstein et al, 2007) que continua a ser o meio de caracterização e diagnóstico mais importante.

#### **4.1.1.6 Diagnóstico definitivo**

Ao observar-se uma lesão com as características clínicas descritas anteriormente deve ser removido o factor etiológico suspeito, caso este exista. Se duas a quatro semanas após remoção deste não houver desaparecimento da lesão, deve ser feita uma biópsia para diagnóstico (van der Waal, 2010; Axéll et al, 1996). Caso não seja identificada nenhuma causa possível para a lesão nem seja estabelecido um diagnóstico deve proceder-se de imediato à biópsia.

É importante a avaliação histológica de toda a lesão. Particularmente, no caso de lesões clinicamente não homogéneas, uma só biópsia pode não ser representativa (Holmstrup et al, 2007; Lee et al, 2007). Isto deve-se ao facto de existirem no epitélio áreas displásicas, em vários graus, intercaladas com áreas de epitélio normal hiperplásico (Lumerman et al, 1995). Assim uma só biópsia nem sempre permite fazer um correcto diagnóstico, já que as alterações displásicas nem sempre estão presentes na amostra obtida (Tradati et al, 1997; Neville et al, 2009). Logo, em pacientes com lesões

---

multifocais e disseminadas devem então ser feitas várias biópsias (mapeamento de campo) (Thomson & Hamadah, 2007; Lee et al, 2007).

Idealmente seria necessário obter amostras de secções seriadas ou remover a lesão na totalidade, permitindo a observação de uma ampla amostra dos vários graus de displasia que podem estar presentes em diferentes áreas da lesão (Lumerman et al, 1995).

O diagnóstico definitivo é um diagnóstico de exclusão, obtido através do resultado da biópsia que elimina outras alterações patológicas que podiam estar na origem da lesão (van der Waal, 2010; Neville & Day, 2002).

#### **4.1.1.7 Potencial de evolução para a malignidade**

Comprovou-se que a leucoplasia tem um potencial de evolução para a malignidade. A percentagem de lesões que evolui para a malignidade varia consoante os estudos, entre 0,13%, (Silverman et al, 1976) e 17,9% (Liu et al, 2010). Considera-se que o valor mais próximo da realidade seja 4% (Neville et al, 2009; Lind, 1987; Mashberg & Garfinkel, 1978 ; Gangadharan & Paymaster, 1971). Estima-se que o risco de aparecimento de carcinoma seja cerca de 4,8 a 5,8 vezes maior em indivíduos com leucoplasia em comparação com o desenvolvimento *de novo* em mucosa aparentemente normal (Gangadharan & Paymaster, 1971; Malaowalla et al, 1976). A presença de leucoplasias associadas a CPC varia entre 12,9% (Lee et al, 2006) e 47% (Schepman et al, 1999). (Anexos – Figura 2)

Foram referidos como factores de risco de evolução para malignidade os seguintes:

- lesões com aparência não homogénea (van der Waal, 2009; Neville et al, 2009; Silverman et al, 1984; Reibel, 2003; Lee et al, 2006; Holmstrup et al, 2006),
- lesões com área superior a 2cm<sup>2</sup> (van der Waal, 2009 ; Lee et al, 2000 ; Holmstrup et al, 2006),
- localização na língua e pavimento bucal (van der Waal, 2009; Ho et al, 2009; Neville et al, 2009; Lee et al, 2006; Reibel, 2003; Scully et al, 2003 ; Neville & Day, 2002; Lee et al, 2000; Silverman et al, 1984),
- persistência da lesão (van der Waal, 2009 ; Gangadharan & Paymaster, 1971 ; Einhorn & Wersall, 1967 ; Neville et al, 2009 ; Lee et al, 2000),



- sexo feminino (van der Waal, 2009 ; Neville et al, 2009 ; Gangadharan & Paymaster, 1971 ; Silverman & Rozen, 1968 ; Bánóczy, 1977),
- lesões em pacientes não fumadores (idiopáticas) (van der Waal, 2009 ; Lee et al, 2006 ; Neville et al, 2009 ; Einhorn & Wersall, 1967 ; Schepman et al, 1998 ; Bánóczy, 1977 ; Jaber, 2010 ; Silverman et al, 1984 ; Ho et al, 2009 ; Holmstrup et al, 2006),
- história prévia de carcinoma na cavidade oral (van der Waal, 2009; Lee et al, 2000).

Têm ainda sido feitos vários estudos na tentativa de identificar alterações genéticas, cromossómicas e moleculares que possam ajudar a prever o risco de evolução (van der Waal, 2009; Neville et al, 2009; Kovesi & Szende, 2006). No entanto, não estão ainda amplamente disponíveis na prática clínica métodos de identificação destas alterações. Assim a análise da displasia continua a ser o melhor padrão para avaliar o risco de evolução (Barnes et al, 2005; Warnakuulasuriya et al, 2008; Neville et al, 2009; Hsue et al, 2007) sendo que quanto mais severa for maior é o risco de malignização (Barnes et al, 2005; Warnakulasuriya et al, 2008), embora a sua presença não determine sempre uma evolução, não permitindo uma previsão totalmente exacta (van der Waal, 2009; Holmstrup et al, 2006) e a sua ausência não exclua o risco de ocorrer uma transformação futura (Barnes et al, 2005; van der Waal, 2009; Warnakuulasuriya et al, 2008; Axéll et al, 1996). Pode-se concluir e salientar o facto de que, actualmente, a presença de displasia epitelial é considerada o principal factor de previsão de uma futura evolução para a malignidade, tanto para a leucoplasia como para todas as outras alterações potencialmente malignas (WHO-Cardesa et al, 2005; van der Waal, 2009; Mignogna et al, 2006; Reibel, 2003; Holmstrup et al, 2006; Warnakuulasuriya et al, 2008; Axéll et al, 1996) especialmente quando grave (Lee et al, 2000; Warnakuulasuriya et al, 2008).

#### **4.1.1.8 Tratamento e prognóstico**

O primeiro passo do tratamento consiste em eliminar possíveis factores etiológicos como o álcool e o tabaco, caso estes existam (van der Waal, 2009; Tradati et al, 1997; Lind, 1987; Silverman et al, 1984). A cessação de hábitos tabágicos pode levar à regressão total de leucoplasias relacionadas com o fumo, que não apresentem displasia ou que apresentem displasia mínima (Barnes et al, 2005; Neville et al, 2009; Neville & Day, 2002).

---

O tratamento destas lesões pode ser médico ou cirúrgico, de acordo com os critérios clínicos.

Lesões nas quais tenha sido identificada displasia grave devem ser sempre tratadas cirurgicamente, sendo totalmente removidas (Neville et al, 2009; van der Waal, 2010; Neville & Day, 2002). Este tratamento permite o exame anatomopatológico da totalidade da lesão.

A remoção com laser CO<sub>2</sub> é possível (van der Waal, 2010) embora não permita o exame anatomopatológico.

Estes doentes requerem um acompanhamento de longa duração para controlar uma possível evolução, o desenvolvimento de novas leucoplasias ou uma recidiva (van der Waal, 2010; Neville et al, 2009). O tempo e intervalos de seguimento variam de caso para caso, devendo prevalecer os critérios clínicos.

Têm ainda sido feitos estudos relativos à quimioprevenção destas lesões. Têm sido utilizados a vitamina A e seus análogos, a vitamina E, selénio e beta-caroteno (Garewal et al, 1999). Embora estes agentes levem por vezes à remissão ou regressão das lesões, ao ser interrompida a sua utilização, verifica-se o reaparecimento das lesões (Garewal et al, 1999; Tradati et al, 1997). Os retinóides, como o ácido cis-retinóico (Chiesa et al, 1993), foram também ensaiados mas provocam efeitos secundários graves e possuem toxicidade além de poderem ser teratogénicos (Lodi & Porter, 2008; Tradati et al, 1997).

Assim, a excisão cirúrgica pode ser considerada o método de tratamento mais confiável (Kadmani & Dierks, 2007).

O prognóstico vai depender da presença ou ausência dos factores de risco para a evolução maligna, referidos anteriormente.

#### **4.1.2 LEUCOPLASIA VERRUCOSA PROLIFERATIVA**

##### **4.1.2.1 Definição e etiologia**

A designação leucoplasia verrucosa proliferativa (LVP) é um termo clínico, já que não define histologicamente nenhum tipo específico de lesão. É uma forma distinta e particularmente agressiva de leucoplasia (Batsakis et al, 1999; Warnakulasuriya et al, 2007; Neville & Day, 2002), descrita pela OMS como uma forma clínica rara, mas distinta, de alto risco de lesões orais precursoras, sem um único critério patognomónico

mas com comportamento, características clínicas e histopatológicas combinados (Barnes et al, 2005).

A sua etiologia é desconhecida (Barnes et al, 2005; Bagan et al, 2004). Pode ou não estar associada ao tabaco (van der Waal, 2009; Silverman & Grosky, 1997). Alguns autores reportam que a maioria dos casos se verificam em fumadores (Hansen et al, 1985), outros autores verificaram que o fumo não influencia significativamente o seu aparecimento, já que a maioria dos pacientes são não fumadores (Gandolfo et al, 2009; Suarez et al, 1998; Silverman & Grosky, 1997).

Foi ainda referida uma possível associação com a infecção pelo vírus do papiloma humano (VPH) (Palefsky et al, 1995; Femiano et al, 2001), sendo que esta não foi comprovada por outros Autores (Bagan et al, 2007).

#### **4.1.2.2 Epidemiologia**

Esta lesão é mais frequente em mulheres na 6ª e 7ª décadas de vida (van der Waal, 2009; Gandolfo et al, 2009; Bagan et al, 2007; Morton et al, 2007; Barnes et al, 2005; Fettig et al, 2000; Silverman & Grosky, 1997; Zakrzewska et al, 1996; Hansen et al, 1985).

#### **4.1.2.3 Características clínicas**

Numa fase inicial apresenta-se clinicamente como uma leucoplasia simples, solitária e homogénea (Barnes et al, 2005; Neville & Day, 2002; Zakrzewska et al, 1996; Silverman & Grosky, 1997; Murrah & Batsakis, 1994; Hansen et al, 1985) que à primeira vista pode parecer inofensiva. Apresenta tendência para recidivar (Batsakis et al, 1999).

Transforma-se progressivamente numa lesão difusa (Hansen et al, 1985; Neville et al, 2009), disseminando-se lentamente e envolvendo várias áreas da mucosa (Neville, 2009; Cabay et al, 2007). Pode abranger uma extensa área (Warnakulasuriya et al, 2007; Cabay et al, 2007; Hansen et al, 1985), tornando-se multifocal (Neville et al, 2009; Warnakulasuriya et al, 2007; Cabay et al, 2007; Hansen et al, 1985) numa média de 2,6 localizações por paciente (Silverman & Grosky, 1997).

Desenvolvem-se assim múltiplas placas queratóticas que aparentam ser zonas de hiperqueratose simples. Estas placas crescem persistentemente (Neville et al, 2009; Batsakis et al, 1999; Cabay et al, 2007) e podem eventualmente desenvolver projecções ásperas de superfície, até adquirirem o aspecto verrucoso e exofítico característico

(Neville et al, 2009; Hansen et al, 1985). Podem apresentar também por vezes um componente eritematoso (Batsakis et al, 1999). (Anexos – Figura 3)

Localiza-se geralmente na mucosa jugal nas mulheres e na língua nos homens (Barnes et al, 2005; Silverman & Grosky, 1997). Frequentemente afecta também a gengiva e palato (Gandolfo et al, 2009; Bagan et al, 2007; Silverman & Grosky, 1997).

#### **4.1.2.4 Potencial de evolução para a malignidade**

Tem um razoável potencial de evolução para a malignidade (Cabay et al, 2007; van der Waal & Reichart, 2007; Bagan et al, 2004; Batsakis et al, 1999; Silverman & Grosky, 1997; Zakrzewska et al, 1996; Murrah & Batsakis, 1994; Hansen et al, 1985). Na grande maioria dos casos sofre alterações displásicas e evolui para carcinoma (van der Waal, 2009), apresentando um potencial de evolução que chega a atingir quase 100% em estudos de longa duração (Bagan et al, 2004; Batsakis et al, 1999), podendo este período de evolução atingir 10 a 15 anos (van der Waal, 2009). Tendo sido reportadas em diferentes estudos deste tipo, taxas de evolução entre 87% (Hansen et al, 1985) e 70,3% de evolução (Silverman & Grosky, 1997) .

As lesões localizadas na gengiva e na língua são as que mais frequentemente evoluem para CPC (Barnes et al, 2005; Silverman & Grosky, 1997) sendo o risco maior nas mulheres (Gandolfo et al, 2009).

#### **4.1.2.5 Diagnóstico diferencial**

Devem ser excluídos o carcinoma verrugoso (CV), CPV (van der Waal, 2009) e ainda a hiperplasia verrucosa e leucoplasia, a qual é muito semelhante na fase inicial; todos, excepto esta última, podem coexistir com a LVP (Murrah & Batsakis, 1994).

#### **4.1.2.6 Características histopatológicas**

Pode apresentar um largo espectro de alterações histopatológicas, desde hiperqueratose com ou sem displasia, a hiperplasia verrucosa até CV ou CPC (van der Waal, 2009; Neville & Day, 2002; Batsakis et al, 1999; Silverman & Grosky, 1997; Hansen et al, 1985).

#### **4.1.2.7 Diagnóstico definitivo**

Devido a ausência de características histológicas específicas o diagnóstico é baseado nos aspectos clínicos e histopatológicos. Assim normalmente só é feito após um período significativo de observação clínica (Barnes et al, 2005).

#### **4.1.2.8 Tratamento e prognóstico**

A melhor abordagem para o seu tratamento e controle é a combinação de observação clínica com remoção cirúrgica e seguimento apertado (Silverman & Grosky, 1997). O tratamento cirúrgico visa a excisão completa da lesão ou lesões. Embora esta raramente seja possível devido à disposição disseminada destas (Silverman & Grosky, 1997; Murah & Batsakis, 1994; Hansen et al, 1985). É de salientar que a cirurgia não previne a evolução para a malignidade, bem como a radio e quimioterapia não se mostraram eficientes (Silverman & Grosky, 1997)

O tratamento com vitaminas e derivados (A e seus análogos, C, E e beta-caroteno) também não se mostrou eficaz (Suarez et al, 1998; Silverman & Grosky, 1997).

O prognóstico é muito reservado, o tratamento continua a ser insatisfatório com elevadas taxas de recidiva (Bagan et al, 2004; Batsakis et al, 1999; Silverman & Grosky, 1997). É uma lesão muito resistente a todos os tipos de tratamento (Cabay et al, 2007; Barnes et al, 2005; van der Waal & Reichart, 2007).

Um número elevado de pacientes morre devido ao desenvolvimento de carcinoma associado à LVP, estando reportadas taxas entre 39% (Silverman & Grosky, 1997) a 43% (Hansen et al, 1985). Aproximadamente 50% dos pacientes com LVP acabam por desenvolver outros tumores secundários noutras localizações da cavidade oral (Bagan et al, 2004).

#### **4.1.3 ERITROPLASIA**

##### **4.1.3.1 Definição e etiologia**

De acordo com a OMS eritroplasia pode ser definida como: “uma placa vermelha que não pode ser clínica ou patologicamente caracterizada como nenhuma outra doença definível” (van der Waal, 2009; Neville et al, 2009; Warnakulasuriya et al, 2007; Reichart & Philipsen, 2005).

A sua etiologia é desconhecida (Reichart & Philipsen, 2005). O tabaco e o álcool, combinados ou não, parecem ser factores predisponentes (Jaber, 2010; van der Waal, 2009; Holmstrup et al, 2006; Reichart & Philipsen, 2005; Mashberg & Garfinkel, 1978), sendo o primeiro o que possui uma mais forte associação (Hosni et al, 2009); embora alguns casos se desenvolvam sem nenhum possível factor causal reconhecido (Neville et al, 2009).

---

#### **4.1.3.2 Epidemiologia**

Poucos estudos foram publicados acerca da sua prevalência. Os estudos disponíveis foram realizados na Ásia e referem valores entre 0,02% e 0,83% (Reichart & Philipsen, 2005).

São lesões raras (Warnakulasuriya et al, 2007). Dentro de todas as alterações potencialmente malignas da cavidade oral, estima-se que representem entre 1,1% (Hosni et al, 2009) e 1,7% destas (Reichart & Philipsen, 2005).

Segundo alguns autores verifica-se uma predominância do sexo masculino (Hosni et al, 2009), sendo igual em ambos os sexos segundo outros (van der Waal, 2009; Reichart & Philipsen, 2005). Ocorre em indivíduos de meia idade, a partir dos 40 anos (van der Waal, 2009; Reichart & Philipsen, 2005; Mashberg & Garfinkel, 1978).

#### **4.1.3.3 Características clínicas**

A maioria das lesões são assintomáticas (van der Waal, 2009). Podem ser planas, com uma superfície lisa ou granular (van der Waal, 2009; Warnakulasuriya et al, 2007), ou apresentar-se como uma ligeira depressão (van der Waal, 2009).

A sua superfície apresenta-se atrófica e erosionada (Mashberg & Garfinkel, 1978). É suave à palpação e não endurecida até haver desenvolvimento de carcinoma invasivo (Reichart & Philipsen, 2005).

A sua cor é primariamente vermelha com muito pouca ou nenhuma queratina presente (Mashberg & Garfinkel, 1978). Os bordos podem ser mal definidos, muitos são irregulares, com uma mistura de mucosa normal e inflamada (Mashberg & Garfinkel, 1978). É normalmente solitária (van der Waal, 2009). (Anexos – Figura 4)

Qualquer local da cavidade oral e orofaringe pode estar envolvido (van der Waal, 2009), existindo uma preferência pelo palato mole (Hosni et al, 2009).

#### **4.1.3.4 Potencial de evolução para a malignidade**

Não existem registos documentados suficientes para prever uma taxa de malignização (van der Waal, 2009). No entanto, os achados histológicos, mencionados em seguida, mostram que provavelmente a grande maioria sofrerá evolução maligna (van der Waal, 2009; Mashberg & Garfinkel, 1978; Shafer & Waldron, 1975).

A eritroplasia apresenta pois o maior risco dentre todas as lesões potencialmente malignas (Reichart & Philipsen, 2005).

#### **4.1.3.5 Diagnóstico diferencial**

Existem várias lesões que se apresentam como placas ou máculas vermelhas que devem ser excluídas antes de se fazer o diagnóstico definitivo da eritroplasia. São exemplo destas: a gengivite descamativa, penfigo, penfigóide, estomatite protética (Warnakulasuriya et al, 2007; Neville et al, 2006; Reichart & Philipsen, 2005) bem como a candidíase eritematosa, o líquen plano atrófico (Reichart & Philipsen, 2005) e erosivo (van der Waal, 2009). (Anexos - Diagrama B)

#### **4.1.3.6 Características histopatológicas**

Estas lesões apresentam tipicamente displasia severa, carcinoma in situ ou carcinoma microinvasivo (Reichart & Philipsen, 2005; Shafer & Waldron, 1975), achados em 90% dos casos (Hosni et al, 2009). Virtualmente todas exibem displasia epitelial significativa (Neville et al, 2006).

#### **4.1.3.7 Diagnóstico definitivo**

O diagnóstico é feito por exclusão. A biópsia é obrigatória (Reichart & Philipsen, 2005).

#### **4.1.3.8 Tratamento e prognóstico**

Todas as lesões devem ser totalmente excisadas devido ao elevado risco de malignização, sendo o tratamento cirúrgico (van der Waal, 2009; Reichart & Philipsen, 2005). Não existem guidelines para o tamanho das margens (van der Waal, 2009), mas é essencial que sejam em mucosa saudável (Neville et al, 2009) evitando assim deixar tecido com displasia ou carcinoma (Tan et al, 2010).

Deve ainda ser feita uma observação oral e orofaríngea detalhada devido à possibilidade de existirem outras lesões síncronas (cancerinogénese de campo) (Neville et al, 2009), bem como controlos regulares da zona, por longos períodos de tempo, mesmo após tratamento, já que a recidiva é comum (Neville et al, 2009; Reichart & Philipsen, 2005).

### **4.1.4 ERITROLEUCOPLASIA**

#### **4.1.4.1 Definição e etiologia**

Como referido anteriormente, num recente workshop do *Collaborating Center for Oral Cancer/Precancer* da OMS, ficou definido que o tipo de leucoplasia não homogénea previamente denominada de leucoplasia mista ou salpicada deveria antes denominar-se eritroleucoplasia. Esta lesão difere da leucoplasia por apresentar uma

---

simultaneamente áreas brancas e vermelhas (van der Waal, 2009) sendo branco a sua cor predominante (Warnakulasuriya et al, 2007).

Está comprovadamente associada ao uso de tabaco (Warnakulasuriya et al, 2007) e ao consumo de álcool (Jaber, 2010). É ainda associada à noz de areca, podendo também ser idiopática (Warnakulasuriya et al, 2007).

#### **4.1.4.2 Epidemiologia**

É uma lesão relativamente frequente, podendo representar aproximadamente 16% das alterações potencialmente malignas (Hosni et al, 2009). A maioria das lesões ocorre na 5ª e 6ª décadas de vida (Jaber, 2010).

#### **4.1.4.3 Características clínicas**

Apresenta-se como uma mistura de áreas brancas e vermelhas, mescladas. Pode apresentar uma superfície plana (denominada em outra classificação como leucoplasia não homogénea salpicada ou mista) ou uma superfície nodular com pequenos crescimentos exofíticos polipóides (anteriormente denominada leucoplasia não homogénea nodular) (van der Waal, 2009; Warnakulasuriya et al, 2007), na qual estes crescimentos representavam as zonas brancas (Warnakulasuriya et al, 2007; Pindborg et al, 1963). (Anexos – Figuras 5 e 6)

Estudos mostram que o palato mole se encontra envolvido em 77% dos casos. E que em 70% destes envolve também palato duro (Hosni et al, 2009).

#### **4.1.4.4 Potencial de evolução para a malignidade**

As taxas de evolução para a malignidade variam muito com os estudos. São reportados valores entre 55% e 5,2% das lesões. (Hosni et al, 2009; Lind, 1987).

São verificadas taxas mais elevadas de evolução nos não fumadores (Jaber, 2010). O risco de evolução para a malignidade é aproximadamente quatro vezes maior do que nas leucoplasias (Silverman et al, 1984). (Anexos – Figura 7)

#### **4.1.4.5 Diagnóstico diferencial**

Tem uma aparência muito semelhante a lesões de candidíase crónica, pode assemelhar-se a lesões de estomatite nicotínica, líquen plano e mordedura crónica da língua ou mucosa jugal (Cawson & Odell, 2008). (Anexos - Diagrama C)

#### **4.1.4.6 Características histopatológicas**

Frequentemente, revela displasia avançada (Gale et al, 2005; Neville et al, 2009), especialmente nas áreas vermelhas da lesão (Hosni et al, 2009).



#### **4.1.4.7 Diagnóstico definitivo**

O diagnóstico é feito após exclusão de outras lesões. Assim é importante obter amostras que englobem áreas com os vários aspectos clínicos presentes (Hosni et al, 2009).

#### **4.1.4.8 Tratamento e prognóstico**

A remoção dos factores de risco é fundamental em todos os casos. A monitorização e realização de biópsias periódicas pode ser uma opção nos casos de displasia leve (Hosni et al, 2009). No entanto, a excisão cirúrgica é quase sempre necessária e deve ser feita com margem adequada (Mashberg & Garfinkel, 1978).

Assim como na eritroplasia, o tamanho das lesões e a idade dos pacientes parecem ser os factores mais importantes no prognóstico (Chiesa et al, 1993). Este também depende muito das suas características histopatológicas.

### **4.1.5 LÍQUEN PLANO ORAL**

#### **4.1.5.1 Definição e etiologia**

O líquen plano é uma doença mucocutânea, crónica, de natureza inflamatória e com componente auto-imune (Al-Hashimi et al, 2007; Warnakulasuriya et al, 2007; Abbate et al, 2006). Afecta, frequentemente, a mucosa oral sem envolver a pele (Huber, 2010; Neville et al, 2009), podendo assim existirem ou não lesões cutâneas associadas ao líquen plano oral (LPO) (Farthing & Speigth, 2006). Pode ainda envolver outras zonas como a mucosa genital, couro cabeludo e unhas (Ismail et al, 2007; Al-Hashimi et al, 2007; Abbate et al, 2006).

A sua etiopatogenia não é ainda totalmente compreendida (Huber, 2010; Farthing & Speigth, 2006; Abbate et al, 2006). Sabe-se que existe uma resposta imune anormal, mediada pela imunidade celular, e pensa-se que os linfócitos T estejam envolvidos num processo que resulta na apoptose das células do epitélio oral (Ismail et al, 2007).

#### **4.1.5.2 Epidemiologia**

Afecta mais o sexo feminino (Huber, 2010; Al-Hashimi et al, 2007; Abbate et al, 2006), na faixa dos 30 a 60 anos (Ismail et al, 2007; Al-Hashimi et al, 2007).

A sua prevalência varia consoante a zona geográfica, verificando-se valores entre 0,5% e 2,6% (Al-Hashimi et al, 2007; Ismail et al, 2007).

#### **4.1.5.3 Características clínicas**

O LPO tem uma aparência clínica típica, mas não patognomónica.

Pode apresentar-se sob variadas formas, conforme o seu tipo clínico; como uma placa branca (semelhante à leucoplasia) (Warnakulasuriya et al, 2007; Epstein et al, 2003), pápulas brancas, eritema e erosão ou bolhas (Ismail et al, 2007). As lesões orais de líquen são habitualmente múltiplas, bilaterais e simétricas (Ismail et al, 2007; Al-Hashimi et al, 2007; Abbate et al, 2006; Farthing & Speigth, 2006).

Com base na sua aparência clínica é classificado em seis tipos: reticular, papular, em placa, erosivo, atrófico e bolhoso (Ismail et al, 2007). As duas principais formas clínicas são os tipos reticular e erosivo (Neville et al, 2009; Abbate et al, 2006).

A forma reticular é a mais frequente. Caracteriza-se pela presença de uma rede de estrias esbranquiçadas entrelaçadas (estrias de Wickham) ou por pequenas pápulas brancas isoladas ou confluentes (Al-Hashimi et al, 2007; Abbate et al, 2006; Farthing & Speigth, 2006). (Anexos - Figura 8)

A forma erosiva apresenta áreas atróficas, eritematosas com vários graus de ulceração central, rodeadas pelas típicas estrias brancas irradiadas (Neville et al, 2009; Epstein et al, 2003). (Anexos - Figura 9)

O LPO é normalmente assintomático (Huber, 2010), no entanto as formas erosiva e atrófica podem cursar com sensação dolorosa e ardor (Abbate et al, 2006; Epstein et al, 2003).

As várias formas podem apresentar-se misturadas ou coexistir, dificultando o diagnóstico (Huber, 2010; Al-Hashimi et al, 2007). A doença decorre com fases de remissão e exacerbação (Abbate et al, 2006).

As lesões afectam geralmente a mucosa jugal, face dorsal e bordos laterais da língua e gengiva (Ismail et al, 2007; Abbate et al, 2006) e raramente o palato duro (Farthing & Speigth, 2006), o pavimento bucal (Abbate et al, 2006) ou o lábio (queilite líquenóide) (Huber, 2010).

#### **4.1.5.4 Potencial de evolução para a malignidade**

Existe ainda alguma controvérsia em relação a este tema (Warnakulasuriya et al, 2007).

Alguns autores consideram que existe risco de evolução maligna (Hsue et al, 2007; Roosaar et al, 2006; Mattsson et al, 2002; Siverman, 2000) aproximando-se este de um valor de 2% das lesões (Hsue et al, 2007). (Anexos – Figura 10)

---

Outros consideram que possivelmente uma parte dos casos de evolução para a malignidade reportados não eram na verdade relativos a lesões de LPO, mas sim a lesões displásicas com características liquenóides (van der Meij et al, 2003; Eisenberg, 2000; Krutchkoff & Eisenberg, 1985). A displasia liquenóide (DL) é um termo usado por alguns patologistas para descrever um epitélio superficial displásico acompanhado por um infiltrado linfocitário, na lâmina própria subjacente (Al-Hashimi et al, 2007). É um processo potencialmente maligno que não deve ser confundido com o LPO com características displásicas (Al-Hashimi et al, 2007). Assim pacientes com DL seriam um grupo com risco de evolução distinto dos pacientes com LPO (van der Meij et al, 2007; Mattsson et al, 2002).

Em muitos dos estudos relativos à evolução para a malignidade das lesões de LPO, os casos reportados estão mal documentados. Havendo dados clínicos e/ou histopatológicos insuficientes para suportar o diagnóstico de LPO. Faltam critérios uniformemente aceites para estabelecer um diagnóstico firme de LPO ( Mignogna et al, 2006; Gandolfo et al, 2004; Mattsson et al, 2002; van der Meij, 1999). Assim, actualmente, considera-se que está associado ao LPO um risco de evolução para a malignidade (van der Waal, 2010), embora as taxas de evolução possam ser enfiadas, devido a falta de correlações clinicopatológicas no seu diagnóstico (van der Waal, 2010; van der Waal, 2009; Gandolfo et al, 2004; van der Meij & van der Waal, 2003). Só quando estiverem disponíveis critérios definidos de diagnóstico do LPO, será possível realizar estudos prospectivos a longo prazo com protocolos definidos de recolha de dados que permitam obter valores mais aproximados da realidade (van der Meij, 1999).

#### **4.1.5.5 Diagnóstico diferencial**

Existem dificuldades em distinguir o LPO de lesões liquenóides (Ismael et al, 2007; Warnakulasuriya et al, 2007; Al-Hashimi et al, 2007; Thornhill et al, 2006).

O LPO tipo placa deve ser diferenciado da leucoplasia (Al-Hashimi et al, 2007; Warnakulasuriya et al, 2007). As formas erosiva e atrófica podem assemelhar-se a um carcinoma (Abbate et al, 2006). A forma erosiva quando localizada na mucosa gengival (denominando-se neste caso gengivite descamativa), assemelha-se clinicamente ao penfigo ou penfigóide (Neville et al, 2009).

Pode assemelhar-se ainda a lesões de lúpus eritematoso (Ismail et al, 2007).

#### **4.1.5.6 Características histopatológicas**

O LPO tem características histopatológicas típicas, mas não patognomónicas (Warnakulasuriya et al, 2007). Há caracteristicamente uma acumulação de linfócitos T, formando um denso infiltrado abaixo do epitélio da mucosa oral (Warnakulasuriya et al, 2007; Epstein et al, 2003). Este infiltrado vai penetrar e descolar a camada basal que se torna irreconhecível (Abbate et al, 2006).

#### **4.1.5.7 Diagnóstico definitivo**

Na forma reticular é mais fácil obter um diagnóstico definitivo devido à presença das estrias de Wickham. Nas outras formas é feito clínica e histopatologicamente após biópsia (Huber, 2010; Warnakulasuriya et al, 2007; Epstein et al, 2003).

#### **4.1.5.8 Tratamento e prognóstico**

O LPO é uma doença crónica. Assim, as estratégias de tratamento têm como objectivos monitorar a longo prazo a doença, limitando a sua progressão, reduzindo as exacerbações e aliviando os sintomas (Huber, 2010; Al-Hashimi et al, 2007). Há ainda a necessidade de cessar o consumo de tabaco e álcool (Al-Hashimi et al, 2007; Epstein et al, 2003).

Nos casos de LPO reticular assintomático a monitorização pode ser suficiente (Huber, 2010).

Foram propostas várias modalidades de tratamento, entre as quais a excisão cirúrgica ou com laser CO<sub>2</sub> e a terapêutica fotodinâmica (Huber, 2010), mas os quatro principais tipos de intervenções médicas compreendem o uso de retinóides, corticoesteróides, ciclosporina e tacrolimus (inibidores da calcineurina) e ainda a fototerapia com radiação UV (Al-Hashimi et al, 2007).

As formas atrófica e erosiva geralmente respondem bem à terapêutica com corticoesteróides tópicos, sendo esta a primeira escolha (Huber, 2010; Al-Hashimi et al, 2007; Epstein et al, 2003). Corticóides sistémicos também podem ser usados (Abbate et al, 2006) embora apresentem vários efeitos secundários, só estando indicados nos casos de envolvimento de outras zonas e nas formas mais graves (Al-Hashimi et al, 2007; Epstein et al, 2003).

Os retinóides são um tratamento de 2ª linha (Al-Hashimi et al, 2007).

A ciclosporina e o tacrolimus mostraram em alguns ensaios melhoria nos sintomas orais (Al-Hashimi et al, 2007).

A fototerapia, embora possa levar a melhorias, não é recomendada, já que os raios UV tem um potencial oncogénico (Al-Hashimi et al, 2007).

Quanto à monitorização, os intervalos em que deve ser realizada variam conforme os autores. A maioria concorda que deve ser feita até ao fim da vida, continuamente (Al-Hashimi et al, 2007; Mignogna et al, 2006), outros pensam que a sua eficácia é questionável (Mattsson et al, 2002). Em regra, as lesões devem ser examinadas todos os meses nos primeiros 6-9 meses após o diagnóstico e tratamento e, posteriormente, 3 a 4 vezes por ano ou, no mínimo, anualmente nos casos de lesões sem displasia (Al-Hashimi et al, 2007). Caso esta esteja presente, deve então optar-se por intervalos mais curtos, dando especial atenção a alterações no aspecto clínico (Epstein et al, 2003). Devido à sua cronicidade podem assim ter de ser realizadas várias biópsias ao longo do tempo (Al-Hashimi et al, 2007; Epstein et al, 2003).

A excisão cirúrgica pode ser indicada nos casos que apresentam displasia (Epstein et al, 2003).

#### **4.1.6 FIBROSE ORAL SUBMUCOSA**

##### **4.1.6.1 Definição e etiologia**

A fibrose submucosa oral (FSO) consiste numa alteração do metabolismo do colagénio da mucosa do aparelho digestivo superior (Auluck et al, 2008), é crónica e progressiva (Warnakulasuriya et al, 2007; Tilakaratne et al, 2006; Khanna & Andrade, 1995; Rajendran, 1994).

Verifica-se uma produção de colagénio aumentada e degradação deste diminuída (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008; Tilakaratne et al, 2006), que conduzem à fibrose da mucosa oral (Auluck et al, 2008).

Está directamente relacionada com o uso de noz de areca (Aziz, 2010; Neville & Day, 2002), um componente do *quid* de bétel (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008; Tilakaratne et al, 2006; Rajalalitha & Vali, 2005; Khanna & Andrade, 1995) estando a frequência e duração deste hábito directamente relacionadas com o desenvolvimento de FOS (Auluck et al, 2008; Rajalalitha & Vali, 2005).

##### **4.1.6.2 Epidemiologia**

Esta lesão está praticamente restrita ao Sudoeste Asiático (Auluck et al, 2008), sendo muito comum na Índia (Khanna & Andrade, 1995; Murti et al, 1985; Pindborg et al, 1984; Pindborg, 1966), onde envolve aproximadamente 0,5% da população (Aziz,

2010). No entanto, a sua incidência tem vindo a aumentar no Reino Unido e nos Estados Unidos da América devido à emigração (Aziz, 2010) e introdução de preparações de tabaco de mascar contendo noz de areca no mercado (Auluck et al, 2008).

#### **4.1.6.3 Características clínicas**

Clinicamente, o primeiro sinal são queixas de boca seca e sensação de ardor exacerbada na mastigação de alimentos picantes (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008; Warnakulasuriya et al, 2007; Rajendran, 1994; Gupta et al, 1980; Pindborg & Sirsat, 1966).

Numa primeira fase a mucosa apresenta áreas eritematosas nas quais surgem vesículas (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008; Warnakulasuriya et al, 2007; Khanna & Andrade, 1995; Pindborg & Sirsat, 1966). Posteriormente estas vesículas rompem, produzindo úlceras dolorosas (Auluck et al, 2008; Khanna & Andrade, 1995; Rajendran, 1994) que ao cicatrizar levam à fibrose (Aziz, 2010).

Numa última fase o tecido fibrótico estende-se, endurecendo a mucosa, causando dificuldades na fala, deglutição e mastigação (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008; Rajendran, 1994; Pindborg & Sirsat, 1966), determinando assim um comprometimento funcional da cavidade oral. A mucosa oral e oro faríngea podem tornar-se rígidas, sem elasticidade, coriáceas, havendo uma perda progressiva da mobilidade tecidual (Auluck et al, 2008; Warnakulasuriya et al, 2007; Zain et al, 1999; Pindborg & Sirsat, 1966). O endurecimento pode dar-se também na língua e oro faringe (Warnakulasuriya et al, 2007; Pindborg & Sirsat, 1966). (Anexos – Figura 11)

Verifica-se assim uma degenerescência muscular e limitação progressiva da abertura bucal (Aziz, 2010; van der Waal, 2009; Auluck et al, 2008; Warnakulasuriya et al, 2007; Khanna & Andrade, 1995; Rajendran, 1994; Pindborg & Sirsat, 1966). A fibrose manifesta-se em bandas fibróticas espessas (Aziz, 2010; Zain et al, 1999) verticais (Rajendran, 1994; Pindborg & Sirsat, 1966).

Localiza-se predominantemente na mucosa jugal. Em alguns casos podem ser afectados também a língua, pavimento bucal, úvula, palato duro e mole, gengiva mais raramente (Auluck et al, 2008) e ainda os lábios (Pindborg & Sirsat, 1966).

#### **4.1.6.4 Potencial de evolução para a malignidade**

O risco de evolução para a malignidade apresenta variações conforme os estudos (Aziz, 2010; Khanna & Andrade, 1995; Pindborg et al, 1984; Pindborg & Sirsat, 1966)

encontrando-se aproximadamente entre 2,3% (Gupta et al, 1980) e 7,6% (Murti et al, 1985).

Como resultado de biópsia destas lesões verificou-se em diferentes estudos a presença de CPC em 10% (Pindborg et al, 1984) e 5,2% dos pacientes (Pindborg et al, 1984), não estando o risco de evolução associado à severidade da doença (Pindborg et al, 1984). (Anexos – Figura 12)

#### **4.1.6.5 Características histopatológicas**

Observa-se uma proliferação de fibroblastos (Tilakaratne et al, 2006), fibrose da lâmina própria e submucosa (Aziz, 2010; Warnakulasuriya et al, 2007). Pode apresentar displasia (Pindborg et al, 1984) em até 25% dos casos (Auluck et al, 2008).

#### **4.1.6.6 Diagnóstico diferencial**

Deve ser feito com o penfigóide clínica e histologicamente (Pindborg & Sirsat, 1966). É semelhante histologicamente ao morciscato bucal (Neville et al, 2009) e mucosite liquenóide (Auluck et al, 2008).

#### **4.1.6.7 Diagnóstico definitivo**

É baseado na combinação dos resultados do exame histológico, história de hábito de uso de noz de areca, observações clínicas e sintomatologia (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008). Nos estadios iniciais pode não ser tão claro (Gupta et al, 1980).

#### **4.1.6.8 Tratamento e prognóstico**

Não existe nenhum tratamento completamente eficaz (Auluck et al, 2008; Rajendran, 1994; Gupta et al, 1980). Existem várias formas de tratamento que podem ser combinadas. Khanna e Andrade (1995) propuseram um protocolo sistematizado de tratamento consoante o estadio da doença. Segundo estes autores caso a doença seja diagnosticada antes do aparecimento de trismus, cessar o hábito de mascar betel pode levar à cura. Relativamente ao tratamento médico pode optar-se por injeções locais intralesionais de corticoesteróides. A collagenase é também uma opção (Auluck et al, 2008). É necessário proceder ao seguimento e vigilância das lesões, para despiste de malignização. A cessação do consumo de noz de areca é fundamental.

Em estadios mais avançados pode ser necessária intervenção cirúrgica, passando esta pela remoção das bandas fibróticas, coronoidectomia da mandíbula, miotomia dos músculos da mastigação e reconstrução com enxertos ou retalhos. Após cirurgia é necessária fisioterapia agressiva para evitar a recorrência de trismus, realizada toda a vida (Khanna & Andrade, 1995).

Estas intervenções cirúrgicas e tratamentos conservadores nem sempre levam à cura completa das lesões, podendo apenas contribuir para uma melhoria da qualidade de vida (Auluck et al, 2008).

O prognóstico é reservado. Após as primeiras manifestações clínicas, caso não seja tratada, a FSO permanece inalterada, não havendo regressão espontânea e progride envolvendo áreas adicionais (Auluck et al, 2008; Gupta et al, 1980). Esta lesão causa elevada morbilidade, devido a limitação da abertura bucal, e mortalidade por CPC (Aziz, 2010; Auluck et al, 2008).

#### **4.1.7 CANDIDÍASE CRÓNICA HIPERPLÁSICA**

##### **4.7.1.1 Definição e etiologia**

É uma das infecções orais causadas pelo fungo *candida*, o qual faz parte da flora normal da cavidade oral. Existem várias espécies deste fungo (Abraham, 2011), sendo a *candida albicans* a espécie que causa mais infecções no homem (Epstein & Polsky, 1998).

Existem vários tipos clínicos de infecção provocada por esta: candidíase pseudomembranosa (a forma mais comum) (Shibata et al, 2011); candidíase atrófica ou eritematosa; queilite angular (Abraham, 2011). E ainda a candidíase hiperplásica, também referida como leucoplasia por *candida* ou candidíase crónica hiperplásica (o termo actualmente mais aceite) (Sitheeque & Samaranayake, 2003), que assume relevância no contexto do tema deste trabalho.

A infecção oportunista por *candida* depende, além dos factores de virulência deste agente, de factores locais e sistémicos do hospedeiro, que podem promover ambientes favoráveis ao seu desenvolvimento (Shibata et al, 2011). Factores locais como uma lesão prévia da mucosa ou uso de próteses removíveis e factores sistémicos como xerostomia, radio e quimioterapia, estados de imunossupressão, diabetes mellitus e o uso de antibióticos (Shibata et al, 2011; Epstein & Polsky, 1998).

O papel da *candida* não é ainda conhecido. Sabe-se que tem um potencial queratolítico em relação à queratina oral (Spolidorio et al, 2003; Silverman & Rozen, 1968) e as leucoplasias apresentam hiperqueratose, o que pode explicar a sua presença nas lesões (Spolidorio et al, 2003). Pensa-se que seja um colonizador de lesões com mucosa previamente alterada (Spolidorio et al, 2003) e que as mudanças epiteliais na mucosa oral, como a atrofia, hiperplasia e displasia, favoreçam a invasão por *candida*, já

---



que comprometem a barreira mucosa (Abraham, 2011; Sitheeque & Samaranayake, 2003).

O fumo do tabaco parece ser um dos maiores factores para o seu desenvolvimento (Farthing & Speigth, 2006; Epstein & Polsky, 1998). Nos fumadores verifica-se um aumento da queratinização do epitélio o que pode explicar a maior aderência de candida (Spolidorio et al, 2003).

#### **4.7.1.2 Epidemiologia**

É uma forma rara de candidíase (Shibata et al, 2011; Liu & Hua, 2007) ocorrendo mais frequentemente no sexo masculino (Sitheeque & Samaranayake, 2003)

#### **4.7.1.3 Características clínicas**

Apresenta-se clinicamente como uma leucoplasia. É uma lesão bem demarcada, palpável e elevada. Pode variar entre pequenas áreas esbranquiçadas translúcidas até placas brancas opacas mais extensas, não podendo ser removidas por raspagem (Abraham, 2011; Scardina et al, 2009; Liu & Hua, 2007). Estas lesões são indolores (Epstein & Polsky, 1998) e a sua localização mais comum é a mucosa jugal, especialmente a região das comissuras (Scardina et al, 2009; Farthing & Speigth, 2006; Sitheeque & Samaranayake, 2003), podendo ainda afectar a língua, lábios, palato e pavimento bucal (Scardina et al, 2009; Farthing & Speigth, 2006; Epstein & Polsky, 1998).

Pode apresentar-se também com coloração branca e vermelha (Farthing & Speigth, 2006; Sitheeque & Samaranayake, 2003). Quando apresentam coloração vermelha as lesões podem ser nodulares e causar desconforto localmente (Sitheeque & Samaranayake, 2003; Epstein & Polsky, 1998). Podem ser bilaterais (Epstein & Polsky, 1998).

#### **4.7.1.4 Potencial de evolução para a malignidade**

Uma pequena percentagem das lesões não tratadas pode tornar-se displásica e evoluir para carcinoma (Abraham, 2011; Liu & Hua, 2007; Epstein & Polsky, 1998).

Segundo vários autores, a infecção por *candida* pode induzir atíпия celular epitelial (Shibata et al, 2011) levando assim a uma possível evolução para a malignidade (Sitheeque & Samaranayake, 2003). Verificou-se também que a displasia epitelial associada à infecção tem tendência a agravar-se com o tempo, quando comparada com displasia não associada a esta (Sitheeque & Samaranayake, 2003). Sendo assim, o risco

de evolução é maior em lesões não tratadas ou que não apresentam resolução após tratamento.

Existem vários relatos de carcinomas que se desenvolveram em lesões de CCH (Shibata et al, 2011; Spolidorio et al, 2003; Sitheeque & Samaranayake, 2003). Não estando ainda esta questão completamente esclarecida, não se pode concluir que exista uma relação causa-efeito. Pode somente concluir-se que existe uma associação positiva, não sendo claro se a proliferação celular provocada pela *candida* leva a um crescimento epitelial descontrolado ou se estes acontecimentos, em conjunto com outros factores ainda não identificados, iniciam mudanças neoplásicas (Sitheeque & Samaranayake, 2003).

#### **4.7.1.5 Diagnóstico diferencial**

Devem ser excluídas especialmente a leucoplasia e eritroleucoplasia (Shibata et al, 2011; Neville et al, 2009).

#### **4.7.1.6 Histopatologia e meios auxiliares de diagnóstico**

A realização de exames de cultura microbiológica revela *candida* (Abraham, 2011; Silverman & Rozen, 1968). Histologicamente observam-se várias características, sendo a presença de hifas de *candida* a mais relevante (Liu & Hua, 2007).

#### **4.7.1.7 Diagnóstico definitivo**

É feito histopatologicamente através da presença de hifas ou pseudo hifas de *candida* na lesão, associado geralmente à sua resolução com tratamento antifúngico (Shibata et al, 2011; Sitheeque & Samaranayake, 2003; Epstein & Polsky, 1998).

#### **4.7.1.8 Tratamento e prognóstico**

Não há consenso clínico quanto ao melhor tratamento (Abraham, 2011).

Existem várias opções: terapia com antifúngicos, aplicação tópica de retinóides, métodos cirúrgicos clássicos ou com laser e crioterapia (Abraham, 2011; Shibata et al, 2011; Sitheeque & Samaranayake, 2003). Os antifúngicos, o tratamento de 1ª linha, tanto podem ser tópicos como sistémicos (Abraham, 2011), sendo os tópicos a primeira escolha (Scardina et al, 2009; Liu & Hua, 2007; Epstein & Polsky, 1998). Devendo ainda ser sempre minimizados os factores desfavoráveis que potenciam a infecção (Shibata et al, 2011). Em lesões resistentes à terapia antifúngica que apresentem displasia, a excisão cirúrgica deve ser considerada (Cawson & Odell, 2002).

O prognóstico é bom, mas, periodicamente, verificam-se múltiplas recorrências de infecção (Scardina et al, 2009; Holmstrup et al, 2006; Epstein & Polsky, 1998).

---

#### **4.1.8 OUTRAS**

Existem ainda outras lesões orais potencialmente malignas associadas a hábitos tabágicos particulares. São elas a queratose do tabaco não fumado e as palatites nos fumadores em inversão (Napier & Speight, 2008; Neville & Day, 2002). Relativamente à queratose do tabaco não fumado, após anos de contacto desta forma de tabaco contra a mucosa podem desenvolver-se CPC e CV (Huber et al, 2010; Neville et al, 2009; Napier & Speight, 2008; Warnakulasuriya & Ralhan, 2007; Neville & Day, 2002). No caso das palatites nos fumadores em inversão (Anexos - Figura 13), desenvolvem-se em certas populações que têm o hábito de fumar com a ponta acesa do cigarro ou charuto dentro da cavidade oral (Napier & Speight, 2008; Warnakulasuriya et al, 2007; Reichart & Philipsen, 2005; Warnakulasuriya et al, 2005; Gupta et al, 1980). É considerado que este hábito seja um factor de risco para o desenvolvimento de carcinoma oral (Reichart & Philipsen, 2005).

### **4.2 LESÕES PERIORAIS**

#### **4.2.1 QUEILITE ACTÍNICA**

##### **4.2.1.1 Definição e etiologia**

É um termo clínico para uma condição, com potencial de evolução para a malignidade, localizada no lábio (van der Waal, 2009; Warnakulasuriya et al, 2007). É provocada por uma exposição prolongada e excessiva à radiação solar (Wood et al, 2011; Abreu et al, 2006; Neville & Day, 2002).

##### **4.2.1.2 Epidemiologia**

É mais prevalente em homens idosos e caucasianos (van der Waal, 2009; Abreu et al, 2006; Kaugars et al, 1999). Não existem valores da sua incidência na literatura (van der Waal, 2009).

##### **4.2.1.3 Características clínicas**

Surge como uma lesão ulcerativa, na qual, por vezes, se forma uma crosta na mucosa do lábio (van der Waal, 2009). Há queixas de falta de elasticidade ou sensação de lábio repuxado. Na observação, a lesão apresenta-se mesclada, com áreas atróficas ou erosões pouco profundas e placas rugosas, escamosa e gretada em algumas zonas ou em toda a superfície exposta (Wood et al, 2011).

As placas queratóticas progridem para um espessamento e endurecimento palpáveis e eventualmente uma ou algumas podem demarcar-se, sendo este um sinal

sugestivo de CPC invasivo (Wood et al, 2011). Contudo, não existe nenhum método fidedigno de determinar clinicamente qual o grau de alterações histológicas epiteliais, não sendo assim o aspecto clínico que determina a abordagem terapêutica (Kaugars et al, 1999)

Surge no vermelhão do lábio inferior (Abreu et al, 2006) numa porção deste ou na sua totalidade (van der Waal, 2009), podendo raramente afectar o lábio superior (Kaugars et al, 1999). Em pessoas com lábio inferior invertido ou protruído também afecta a superfície mucosa exposta á radiação solar (Wood et al, 2011).

#### **4.2.1.4 Risco de evolução para a malignidade**

Não existem estudos *follow up* de casos não tratados que permitam indicar uma taxa concreta de evolução (van der Waal, 2009). Alguns estudos apontam para o facto de os queratinócitos desta lesão terem já sofrido transformações genéticas e moleculares, sendo já neoplásicos, devendo ser considerada desde o seu aparecimento um carcinoma in situ (Wood et al, 2011).

#### **4.2.1.5 Diagnóstico diferencial**

Deve ser excluído o CPC (Wood et al, 2011).

#### **4.2.1.6 Características histopatológicas**

Variam desde hiperqueratose, com ou sem displasia, em vários graus, a carcinoma in situ e CPC (Wood et al, 2011; van der Waal, 2009; Kaugars et al, 1999).

#### **4.2.1.7 Diagnóstico definitivo**

É feito pela associação da anamnese e dos achados clínicos num paciente considerado de risco (Huber et al, 2010). Deve sempre ser suportado por biópsia (Warnakulasuriya et al, 2007), realizada preferencialmente em várias localizações (Wood et al, 2011).

#### **4.2.1.8 Tratamento e prognóstico**

Excisão cirúrgica superficial ou evaporação com laser CO<sub>2</sub> são os mais usados. Independentemente da terapia, o follow up regular é essencial, bem como protecção contra a radiação UV (Wood et al, 2011). Os CPCs associados a queilite actínica apresentam taxas menores de metastização do que os não associados a esta. Assim, CPCs labiais associados a estas lesões são um indicador de um melhor prognóstico para estes pacientes do que CPC do lábio não associado a estas (Abreu et al, 2006).

### 4.3 LESÕES MUCO-CUTÂNEAS

Existem várias doenças que, além de variadas manifestações sistémicas e cutâneas, podem apresentar concomitantemente lesões na mucosa oral e peri-oral, com potencial de evolução para a malignidade, podendo assim acompanhar-se de cancro oral. Dentro destas estão incluídas:

- O lúpus eritematoso discóide (Albilis et al, 2007; Farthing & Speigth, 2006; Savage et al, 2006; De Rossi & Glick, 1998; Callen et al, 1997). Nesta condição estão reportados casos de evolução para a malignidade de lesões em várias localizações, sendo maior o potencial nos lábios, em prol da cavidade oral (Warnakulasuriya et al, 2007).

- O xeroderma pigmentosum, associado ao aparecimento de múltiplas malignidades, especialmente na face, cabeça e pescoço (Prime et al, 2001; Cleaver, 2000; Patton et al, 1991). Os pacientes menores de 20 anos afectados por esta patologia, apresentam, numa estimativa, 10 000 vezes maior frequência de neoplasias na língua do que o esperado para a sua faixa etária (Prime et al, 2001; Patton et al, 1991). Verifica-se também com frequência o desenvolvimento de CPC nos lábios (Neville et al, 2009).

- A sífilis terciária, já que existe uma associação entre esta e o CPC oral, particularmente da língua (Leão et al, 2006; Little, 2005). Com a diminuição da incidência deste estágio da sífilis, após o uso de antibióticos se ter tornado uma prática comum (Sukthankar, 2010; Redmond & Woods, 2008) esta associação tem cada vez mais somente um interesse histórico (Iglesias & Kustner, 2009; Dickenson et al, 1995).

- A epidermólise bolhosa, que engloba um conjunto de doenças bolhosas mucocutâneas hereditárias (Neville et al, 2009; Warnakulasuriya et al, 2007), associada ao desenvolvimento de carcinomas peri-orais e orais (Wright et al, 1991; Neville et al, 2009).

- A disqueratose congénita, uma síndrome com várias manifestações mucocutâneas (Bessler et al, 2011), também referida como síndrome Zinsser-Cole-Engman (Hyodo et al, 1999), que leva a uma maior predisposição para desenvolver uma variedade de malignidades (Handley et al, 2006), nomeadamente cancro da cabeça, pescoço e esófago (Bessler et al, 2011; Abdel-Karim et al, 2009; Dokal, 1999). Sendo oralmente, a língua o local mais afectado (Handley et al, 2006),

#### 4.4 OUTRAS

Existe ainda uma maior incidência de desenvolvimento de malignidades, incluindo cancro oral, em indivíduos com Anemia de Fanconi, estados de imunodepressão, por exemplo, após transplante de órgãos, doença crónica Enxerto vs Hospedeiro (Prime et al, 2001; van der Waal, 2009; Neville & Day, 2002). Indivíduos afectados pela Síndrome de Plummer-Vinson possuem também um maior risco para o desenvolvimento de carcinomas orais e oro faríngeos (Neville & Day, 2002).

#### 5. DISCUSSÃO

Com esta revisão bibliográfica foi possível constatar que existem diferenças significativas, consoante os estudos publicados, relativamente às taxas de evolução para a malignidade. Estas variações podem dever-se a vários factores. Verificam-se diferenças conforme a localização geográfica, provavelmente devido a factores étnicos e ambientais (Napier & Speight, 2008; Lee et al, 2006; Reibel, 2003). Podem dever-se também a estes as diferenças encontradas relativamente à prevalência consoante os sexos. Existem também diferenças nos critérios de selecção, estudos efectuados em populações seleccionadas apresentam valores mais elevados do que estudos em pacientes de uma dada região não seleccionados previamente, relativamente a factores sócio-económicos por exemplo (Napier & Speight, 2008; Schepman et al, 1998).

Sendo que vários estudos foram realizados em centros médicos ou hospitalares (Napier & Speight, 2008; Hsue et al, 2007; Lee et al, 2006) pode ter sido criado um viés de pré-selecção de pacientes. Deste modo estas taxas podem não reflectir a realidade. Outro factor que pode influenciar as estatísticas de sobrevivência é o tempo de *follow up*, uma vez que se observam maiores taxas de malignização em estudos com períodos de observação mais prolongados (Silverman et al, 1984; Silverman & Rozen, 1968). Seria necessário um maior número de pacientes, seleccionados aleatoriamente, protocolos uniformes e um seguimento por períodos de tempo maiores para determinar verdadeiras taxas numa dada população.

Outro ponto ainda não clarificado são os factores que podem estar associados, ou influenciar a evolução para a malignidade. O tabaco e o álcool parecem não estar entre estes. Verificou-se que existe um maior risco de evolução para a malignidade em não fumadores do que em fumadores (Lee et al, 2006; Chiesa F et al, 1993;

Gangadharan & Paymaster, 1971; Einhorn & Wersall, 1967). Nestes últimos, algumas das alterações podem desaparecer com a cessação do hábito (Napier & Speight, 2008; OMS, 1978) (Silverman et al, 1984). Parece prevalecer a ideia de que estes são somente factores que provavelmente favorecem o aparecimento das lesões, mas não a sua evolução para a malignidade podendo esta depender de outros factores, nomeadamente os factores biológicos do próprio tumor.

A presença de displasia continua a ser o sinal mais determinante para avaliar uma possível evolução maligna. Têm sido realizados vários estudos com o objectivo de identificar estes factores. Entre estes pensa-se que possam estar a perda de heterozigotia em certos locus (3p, 9p...), marcadores de proliferação celular, marcadores de diferenciação celular, factores de apoptose, factores de angiogénese, factores de invasão tumoral, entre outros (Johnstone & Logan, 2007; Neville & Day, 2002).

Outro ponto relevante é que, embora estas lesões sejam reconhecidas pela OMS como potencialmente malignas, não existem *guidelines* baseadas na evidência para o seu diagnóstico, abordagem e *follow up* publicadas (Epstein et al, 2007). Não existe também na literatura um consenso geral em relação ao melhor tratamento e conduta a ter em todas as possíveis etapas da sua evolução para determinadas lesões, como é particularmente o caso da leucoplasia, eritroleucoplasia e LPO.

## 6. CONCLUSÃO

A capacidade de identificar alterações orais com potencial de evolução para a malignidade é crucial para o progresso no controle do cancro oral.

Em qualquer consulta de Medicina Dentária a cavidade oral e a orofaringe devem ser cuidadosamente inspeccionadas, particularmente em doentes de risco. Qualquer área que apresente alguma alteração na cor, textura, tamanho, contorno, mobilidade ou função deve ser objecto de atenção.

Melhorar a detecção e diagnóstico precoce das alterações da mucosa oral com potencial de evolução para a malignidade é o caminho para aumentar as taxas de sobrevivência, resultados da terapêutica e diminuir a morbilidade associados ao cancro oral (Gillenwater et al, 2006).

Cabe assim um importante papel ao Médico Dentista neste objectivo, através da atenção e do reconhecimento destas condições .

## 7. BIBLIOGRAFIA

Abbate G, Foscolo AM, Gallotti M, Lancella A, Mingo F. Neoplastic transformation of oral lichen: case report and review of the literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2006; 26(1):47-52.

Abdel-Karim A, Frezzini C, Viggor S, Davidson LE, Thornhill MH, Yeoman CM. Dyskeratosis congenita: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 108(2):e20-4.

Abraham CM. Advances and emerging techniques in the identification, diagnosis and treatment of oral candidiasis. *The Open Pathology Journal* 2011; 5:8-12

Abreu MA, Silva OM, Neto Pimentel DR, Hirata CH, Weckx LL, Alchorne MM, Michalany NS. Actinic cheilitis adjacent to squamous carcinoma of the lips as an indicator of prognosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006; 72(6):767-71

Albilis JB, Lam DK, Clokie CM, Sándor GK. Systemic lupus erythematosus: a review for dentists. *J Can Dent Assoc.* 2007; 73(9):823-8.

Al-Hashimi I, Schifter M, Lockhart PB, Wray D, Brennan M, Migliorati CA, Axéll T, Bruce AJ, Carpenter W, Eisenberg E, Epstein JB, Holmstrup P, Jontell M, Lozada-Nur F, Nair R, Silverman B, Thongprasom K, Thornhill M, Warnakulasuriya S, van der Waal I. Oral lichen planus and oral lichenoid lesions: diagnostic and therapeutic considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103 Suppl:S25.e1-12

Amarasinghe HK, Usgodaarachchi US, Johnson NW, Lalloo R, Warnakulasuriya S. Betel-quid chewing with or without tobacco is a major risk factor for oral potentially malignant disorders in Sri Lanka: a case-control study. *Oral Oncol.* 2010; 46(4):297-301



Auluck A, Rosin MP, Zhang L, Sumanth KN. Oral submucous fibrosis, a clinically benign but potentially malignant disease: report of 3 cases and review of the literature. J Can Dent Assoc. 2008; 74(8):735-40.

Axéll T, Pindborg JJ, Smith CJ, van der Waal I. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco- related lesions: conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. J Oral Pathol Med. 1996; 25(2):49-54.

Aziz SR. Coming to America: betel nut and oral submucous fibrosis. J Am Dent Assoc. 2010; 141(4):423-8

Bagán JV, Murillo J, Poveda R, Gavalda C, Jiménez Y, Scully C. Proliferative verrucous leukoplakia: unusual locations of oral squamous cell carcinomas, and field cancerization as shown by the appearance of multiple OSCCs. Oral Oncol. 2004; 40(4):440-3

Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Gavalda C, Poveda R, Scully C, Alberola TM, Torres-Puente M, Pérez-Alonso M. Lack of association between proliferative verrucous leukoplakia and human papillomavirus infection. J Oral Maxillofac Surg. 2007; 65(1):46-9.

Bánóczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. J Maxillofac Surg. 1977; 5(1):69-75.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. Kleihues R Sobin LH, series eds. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, France: IARC Press, 2005

Batsakis JG, Suarez P, el-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. Oral Oncol. 1999; 35(4):354-9

Bessler M, Wilson DB, Mason PJ. Dyskeratosis congenita. FEBS Lett. 2010; 584(17):3831-8

Cabay RJ, Morton TH Jr, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: a review of the literature. J Oral Pathol Med. 2007; 36(5):255-61

Callen JP. Oral manifestations of collagen vascular disease. Semin Cutan Med Surg. 1997;16(4):323-7

Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine. 8ed, R.A.Cawson E.W.Odell. Editora Churchill Livingstone Elsevier 2002 Edimburg –Philadelphia

Chiesa F, Boracchi P, Tradati N, Rossi N, Costa L, Giardini R, Marazza M, Zurrida S. Risk of preneoplastic and neoplastic events in operated oral leukoplakias. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1993; 29B(1):23-8

Cleaver JE. Common pathways for ultraviolet skin carcinogenesis in the repair and replication defective groups of xeroderma pigmentosum. J Dermatol Sci. 2000;23(1):1-11

De Rossi SS, Glick M. Lupus erythematosus: considerations for dentistry. J Am Dent Assoc. 1998;129(3):330-9

Dickenson AJ, Currie WJ, Avery BS. Screening for syphilis in patients with carcinoma of the tongue. Br J Oral Maxillofac Surg. 1995;33(5):319-20

Dokal I. Dyskeratosis congenita: recent advances and future directions. J Pediatr Hematol Oncol. 1999; 21(5):344-50

Einhorn J, Wersall J. Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of the oral mucosa. Cancer. 1967;20(12):2189-93

Eisenberg E. Oral lichen planus: a benign lesion. J Oral Maxillofac Surg. 2000;58(11):1278-85

Epstein JB, Wan LS, Gorsky M, Zhang L. Oral lichen planus: progress in understanding its malignant potential and the implications for clinical management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2003;96(1):32-7

Epstein JB, Gorsky M, Fischer D, Gupta A, Epstein M, Elad S. A survey of the current approaches to diagnosis and management of oral premalignant lesions. J Am Dent Assoc. 2007;138(12):1555-62

Epstein JB, Polsky B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. Clin Ther. 1998;20(1):40-57

Paula M, Farthing Paul M, Speight. Problems and pitfalls in oral mucosal pathology. Current Diagnostic Pathology 2006;12(1):66-74

Femiano F, Gombos F, Scully C. Oral proliferative verrucous leukoplakia (PVL); open trial of surgery compared with combined therapy using surgery and methisoprinol in papillomavirus-related PVL. Int J Oral Maxillofac Surg. 2001;30(4):318-22

Fettig A, Pogrel MA, Silverman S Jr, Bramanti TE, Da Costa M, Regezi JA. Proliferative verrucous leukoplakia of the gingiva. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;90(6):723-30.

Gandolfo S, Castellani R, Pentenero M. Proliferative verrucous leukoplakia: a potentially malignant disorder involving periodontal sites. J Periodontol. 2009;80(2):274-81.

Gandolfo S, Richiardi L, Carrozzo M, Broccoletti R, Carbone M, Pagano M, Vestita C, Rosso S, Merletti F. Risk of oral squamous cell carcinoma in 402 patients with

oral lichen planus: a follow-up study in an Italian population. *Oral Oncol.* 2004;40(1):77-83

Gangadharan P, Paymaster JC. Leukoplakia--an epidemiologic study of 1504 cases observed at the Tata Memorial Hospital, Bombay, India. *Br J Cancer.* 1971;25(4):657-68.

Garewal HS, Katz RV, Meyskens F, Pitcock J, Morse D, Friedman S, Peng Y, Pendry DG, Mayne S, Alberts D, Kiersch T, Graver E. Beta-carotene produces sustained remissions in patients with oral leukoplakia: results of a multicenter prospective trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(12):1305-10

Gillenwater A, Papadimitrakopoulou V, Richards-Kortum R. Oral premalignancy: new methods of detection and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2006;8(2):146-54

Gupta PC, Mehta FS, Daftary DK, Pindborg JJ, Bhonsle RB, Jalnawalla PN, Sinor PN, Pitkar VK, Murti PR, Irani RR, Shah HT, Kadam PM, Iyer KS, Iyer HM, Hegde AK, Chandrashekar GK, Shiroff BC, Sahiar BE, Mehta MN. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1980;8(6):283-333

Handley TP, McCaul JA, Ogden GR. Dyskeratosis congenita. *Oral Oncol.* 2006;42(4):331-6

Hansen LS, Olson JA, Silverman S Jr. Proliferative verrucous leukoplakia. A long-term study of thirty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(3):285-98

Ho PS, Chen PL, Warnakulasuriya S, Shieh TY, Chen YK, Huang IY. Malignant transformation of oral potentially malignant disorders in males: a retrospective cohort study. *BMC Cancer.* 2009;30(9):260

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Long-term treatment outcome of oral premalignant lesions. *Oral Oncol.* 2006;42(5):461-74

Holmstrup P, Vedtofte P, Reibel J, Stoltze K. Oral premalignant lesions: is a biopsy reliable? *J Oral Pathol Med.* 2007;36(5):262-6

Hosni ES, Salum FG, Cherubini K, Yurgel LS, Figueiredo MA. Oral erythroplakia and speckled leukoplakia: retrospective analysis of 13 cases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(2):295-9

Hsue SS, Wang WC, Chen CH, Lin CC, Chen YK, Lin LM. Malignant transformation in 1458 patients with potentially malignant oral mucosal disorders: a follow-up study based in a Taiwanese hospital. *J Oral Pathol Med.* 2007;36(1):25-9

Huber MA. White oral lesions, actinic cheilitis, and leukoplakia: confusions in terminology and definition: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(3):262-8

Hyodo M, Sadamoto A, Hinohira Y, Yumoto E. Tongue cancer as a complication of dyskeratosis congenita in a woman. *Am J Otolaryngol.* 1999;20(6):405-7

Viñals-Iglesias H, Chimenos-Küstner E. The reappearance of a forgotten disease in the oral cavity: syphilis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2009;14(9):e416-20

Ismail SB, Kumar SK, Zain RB. Oral lichen planus and lichenoid reactions: etiopathogenesis, diagnosis, management and malignant transformation. *J Oral Sci.* 2007 Jun;49(2):89-106.

Jaber MA. Oral epithelial dysplasia in non-users of tobacco and alcohol: an analysis of clinicopathologic characteristics and treatment outcome. *J Oral Sci.* 2010;52(1):13-21

Johnstone S, Logan RM. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in normal oral mucosa, oral dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(3):263-6

Kademani D, Dierks E. Surgical management of oral and mucosal dysplasias: The case for surgical excision. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(2):287-92

Kaugars GE, Pillion T, Svirsky JA, Page DG, Burns JC, Abbey LM. Actinic cheilitis: a review of 152 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88(2):181-6

Khanna JN, Andrade NN. Oral submucous fibrosis: a new concept in surgical management. Report of 100 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1995;24(6):433-9

Kövesi G, Szende B. Prognostic value of cyclin D1, p27, and p63 in oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(5):274-7

Krutchkoff DJ, Eisenberg E. Lichenoid dysplasia: a distinct histopathologic entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;60(3):308-15

Kujan O, Khattab A, Oliver RJ, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Why oral histopathology suffers inter-observer variability on grading oral epithelial dysplasia: an attempt to understand the sources of variation. *Oral Oncol.* 2007 Mar;43(3):224-31

Kujan O, Oliver RJ, Khattab A, Roberts SA, Thakker N, Sloan P. Evaluation of a new binary system of grading oral epithelial dysplasia for prediction of malignant transformation. *Oral Oncol.* 2006;42(10):987-93

Leão JC, Gueiros LA, Porter SR. Oral manifestations of syphilis. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(2):161-6

Lee JJ, Hong WK, Hittelman WN, Mao L, Lotan R, Shin DM, Benner SE, Xu XC, Lee JS, Papadimitrakopoulou VM, Geyer C, Perez C, Martin JW, El-Naggar AK, Lippman SM. Predicting cancer development in oral leukoplakia: ten years of translational research. Clin Cancer Res. 2000;6(5):1702-10

Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chen YJ, Chiang CP, Liu BY, Jeng JH, Chang HH, Kuo YS, Lan WH, Kok SH. Carcinoma and dysplasia in oral leukoplakias in Taiwan: prevalence and risk factors. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;101(4):472-80

Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, Chiang CP, Liu BY, Yu CH, Jeng JH, Chang HH, Kok SH. Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104(2):217-25

Lind PO. Malignant transformation in oral leukoplakia. Scand J Dent Res. 1987;95(6):449-55

Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. Oral Oncol. 2008;44(1):10-22

Little JW. Syphilis: an update. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100(1):3-9

Liu W, Wang YF, Zhou HW, Shi P, Zhou ZT, Tang GY. Malignant transformation of oral leukoplakia: a retrospective cohort study of 218 Chinese patients. BMC Cancer. 2010;10:685.

Liu X, Hua H. Oral manifestation of chronic mucocutaneous candidiasis: seven case reports. J Oral Pathol Med. 2007;36(9):528-32.

Lodi G, Porter S. Management of potentially malignant disorders: evidence and critique. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(2):63-9

Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;79(3):321-9

Smith LW, Bhargava K, Mani NJ, Malaowalla AM, Silverman S Jr. Oral cancer and precancerous lesions in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Indian J Cancer*. 1975;12(2):118-23

Mashberg A, Garfinkel L. Early diagnosis of oral cancer: the erythroplastic lesion in high risk sites. *CA Cancer J Clin*. 1978;28(5):297-303

Mattsson U, Jontell M, Holmstrup P. Oral lichen planus and malignant transformation: is a recall of patients justified? *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(5):390-6

Mignogna MD, Fedele S, Lo Russo L. Dysplasia/neoplasia surveillance in oral lichen planus patients: a description of clinical criteria adopted at a single centre and their impact on prognosis. *Oral Oncol*. 2006;42(8):819-24

Morton TH, Cabay RJ, Epstein JB. Proliferative verrucous leukoplakia and its progression to oral carcinoma: report of three cases. *J Oral Pathol Med*. 2007;36(5):315-8

Murrah VA, Batsakis JG. Proliferative verrucous leukoplakia and verrucous hyperplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103(8 Pt 1):660-3

Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC, Mehta FS. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a 17-year period. *Community Dent Oral Epidemiol*. 1985;13(6):340-1



Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: an overview of the literature. *J Oral Pathol Med*. 2008;37(1):1-10

Neville BW, Chi AC, Jeter M. A red lesion on the palate. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(11):1537-8

Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. *Patologia Oral e Maxilofacial*. 3 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009

Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin*. 2002;52(4):195-215.

Palefsky JM, Silverman S Jr, Abdel-Salaam M, Daniels TE, Greenspan JS. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med*. 1995;24(5):193-7

Patton LL, Valdez IH. Xeroderma pigmentosum: review and report of a case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71(3):297-300

Petti S. Pooled estimate of world leukoplakia prevalence: a systematic review. *Oral Oncol*. 2003;39(8):770-80

Pindborg Jj, Renstrup G, Poulsen He, Silverman S Jr. Studies In Oral Leukoplakias. V. Clinical And Histologic Signs Of Malignancy. *Acta Odontol Scand*. 1963 Nov;21:407-14.

Pindborg Jj, Kalapessi Hk, Kale Sa, Singh B, Talyerkhan Bn. Frequency Of Oral Leukoplakias And Related Conditions Among 10,000 Bombayites. Preliminary Report. *J All India Dent Assoc*. 1965 Jul;37(7):228-9.

Pindborg JJ, Sirsat SM. Oral submucous fibrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1966;22(6):764-79.

Pindborg JJ, Reibel J, Roed-Peterson B, Mehta FS. Tobacco-induced changes in oral leukoplakic epithelium. *Cancer*. 1980;45(9):2330-6.

Pindborg JJ, Murti PR, Bhonsle RB, Gupta PC, Daftary DK, Mehta FS. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *Scand J Dent Res*. 1984;92(3):224-9.

Prime SS, Thakker NS, Pring M, Guest PG, Paterson IC. A review of inherited cancer syndromes and their relevance to oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2001;37(1):1-16.

Rajalalitha P, Vali S. Molecular pathogenesis of oral submucous fibrosis--a collagen metabolic disorder. *J Oral Pathol Med*. 2005;34(6):321-8.

Rajendran R. Oral submucous fibrosis: etiology, pathogenesis, and future research. *Bull World Health Organ*. 1994;72(6):985-96.

Redmond AM, Woods ML. Contemporary clinical aspects of syphilis, diagnosis and treatment. *ADF Health* 2008; 9: 18-23.

Reibel J. Prognosis of oral pre-malignant lesions: significance of clinical, histopathological, and molecular biological characteristics. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(1):47-62.

Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia--a review. *Oral Oncol*. 2005;41(6):551-61.

Roosaar A, Yin L, Sandborgh-Englund G, Nyrén O, Axéll T. On the natural course of oral lichen lesions in a Swedish population-based sample. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(5):257-61.

N.W. Savage, V. Vucicevic Boras Z. Mohamad Zaini. Oral squamous cell carcinoma with discoid lupus erythematosus. *Oral Oncology Extra* 2006; 42(1): 32-35.

Scardina GA, Ruggieri A, Messina P. Chronic hyperplastic candidosis: a pilot study of the efficacy of 0.18% isotretinoin. *J Oral Sci.* 2009;51(3):407-10.

Scully C, Sudbø J, Speight PM. Progress in determining the malignant potential of oral lesions. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(5):251-6.

Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from The Netherlands. *Oral Oncol.* 1998;34(4):270-5.

Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer.* 1975;36(3):1021-8.

Schepman K, der Meij E, Smeele L, der Waal I. Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. *Oral Dis.* 1999 Jul;5(3):206-9

Shibata T, Yamashita D, Hasegawa S, Saito M, Otsuki N, Hashikawa K, Tahara S, Nibu K. Oral candidiasis mimicking tongue cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2011;38(3):418-20.

Sieroń A, Adamek M, Kawczyk-Krupka A, Mazur S, Ilewicz L. Photodynamic therapy (PDT) using topically applied delta-aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med.* 2003 Jul;32(6):330-6.

Silverman S Jr. Oral lichen planus: a potentially premalignant lesion. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000;58(11):1286-8.

Silverman S, Bhargava K, Smith LW, Malaowalla AM. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer.* 1976;38(4):1790-5.

Silverman S Jr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer*. 1984;53(3):563-8.

Silverman S Jr, Gorsky M. Proliferative verrucous leukoplakia: a follow-up study of 54 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(2):154-7.

Silverman S Jr Rozen RD. Observations on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. *J Am Dent Assoc*. 1968;76(4):772-7.

Sitheeque MA, Samaranayake LP. Chronic hyperplastic candidosis/candidiasis (candidal leukoplakia). *Crit Rev Oral Biol Med*. 2003;14(4):253-67.

Spolidorio LC, Martins VR, Nogueira RD, Spolidorio DM. The frequency of *Candida* sp. in biopsies of oral mucosal lesions. *Pesqui Odontol Bras*. 2003;17(1):89-93.

Suarez P, Batsakis JG, el-Naggar AK. Leukoplakia: still a gallimaufry or is progress being made? *Adv Anat Pathol*. 1998 May;5(3):137-55.

Sukthankar A. Syphilis. *Medicine* 2010; 38(5):263-266.

Tan NC, Mellor T, Brennan PA, Puxeddu R. Use of narrow band imaging guidance in the management of oral erythroplakia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(6):488-90.

Thomson PJ, Hamadah O. Cancerisation within the oral cavity: the use of 'field mapping biopsies' in clinical management. *Oral Oncol*. 2007;43(1):20-6.

Thornhill MH, Sankar V, Xu XJ, Barrett AW, High AS, Odell EW, Speight PM, Farthing PM. The role of histopathological characteristics in distinguishing amalgam-associated oral lichenoid reactions and oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(4):233-40.

Tilakaratne WM, Klinikowski MF, Saku T, Peters TJ, Warnakulasuriya S. Oral submucous fibrosis: review on aetiology and pathogenesis. *Oral Oncol.* 2006;42(6):561-8.

Tradati N, Grigolat R, Calabrese L, Costa L, Giugliano G, Morelli F, Scully C, Boyle P, Chiesa F. Oral leukoplakias: to treat or not? *Oral Oncol.* 1997;33(5):317-21.

van der Hem PS, Nauta JM, van der Wal JE, Roodenburg JL. The results of CO2 laser surgery in patients with oral leukoplakia: a 25 year follow up. *Oral Oncol.* 2005;41(1):31-7.

van der Meij EH, Schepman KP, Smeele LE, van der Wal JE, Bezemer PD, van der Waal I. A review of the recent literature regarding malignant transformation of oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999 Sep;88(3):307-10.

van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003;32(9):507-12.

van der Meij EH, Schepman KP, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(2):164-71

van der Meij EH, Mast H, van der Waal I. The possible premalignant character of oral lichen planus and oral lichenoid lesions: a prospective five-year follow-up study of 192 patients. *Oral Oncol.* 2007;43(8):742-8.

van der Meij EH, van der Waal I. Lack of clinicopathologic correlation in the diagnosis of oral lichen planus based on the presently available diagnostic criteria and suggestions for modifications. *J Oral Pathol Med.* 2003 Oct;32(9):507-12.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; terminology, classification and present concepts of management. Oral Oncol. 2009;45(4-5):317-23.

van der Waal I. Potentially malignant disorders of the oral and oropharyngeal mucosa; present concepts of management. Oral Oncol. 2010;46(6):423-5.

van der Waal I, Reichart PA. Oral proliferative verrucous leukoplakia revisited. Oral Oncol. 2008 Aug;44(8):719-21

Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer, and treatment of dependence. Oral Oncol. 2005;41(3):244-60.

Warnakulasuriya S, Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa. J Oral Pathol Med. 2007;36(10):575-80.

Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial dysplasia classification systems: predictive value, utility, weaknesses and scope for improvement. J Oral Pathol Med. 2008;37(3):127-33.

Warnakulasuriya KA, Ralhan R. Clinical, pathological, cellular and molecular lesions caused by oral smokeless tobacco--a review. J Oral Pathol Med. 2007;36(2):63-77.

Williams D, Lewis M. Pathogenesis and treatment of oral candidosis. Journal of Oral Microbiology 2011; 3: 5771

Wood NH, Khammissa R, Meyerov R, Lemmer J, Feller L. Actinic cheilitis: a case report and a review of the literature. Eur J Dent. 2011;5(1):101-6.

Wright JT, Fine JD, Johnson LB. Oral soft tissues in hereditary epidermolysis bullosa. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991;71(4):440-6

Zain RB, Ikeda N, Gupta PC, Warnakulasuriya S, van Wyk CW, Shrestha P, Axéll T. Oral mucosal lesions associated with betel quid, areca nut and tobacco chewing habits: consensus from a workshop held in Kuala Lumpur, Malaysia, November 25-27, 1996. J Oral Pathol Med. 1999;28(1):1-4.

Zakrzewska JM, Lopes V, Speight P, Hopper C. Proliferative verrucous leukoplakia: a report of ten cases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1996;82(4):396-401.

# ANEXOS





**Figura 1-** Leucoplasia com aspecto homogêneo na mucosa jugal. Observa-se a característica placa branca, uniformemente elevada e bem definida. Imagem retirada de: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A1000005&cat=A1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A1000005&cat=A1)



**Figura 2** – Leucoplasia com aspecto homogêneo no dorso e bordo lateral da língua, mostrando evolução para a malignidade. É visível na zona posterior da placa branca uma margem vermelha e uma zona elevada (setas). O exame histopatológico mostrou CPC. Imagem retirada de: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000001&cat=B1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000001&cat=B1)



**Figura 3-** Leucoplasia verrucosa proliferativa. São visíveis várias placas brancas espessas, disseminadas e abrangentes. Imagem retirada de: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2d00001&cat=A2d](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2d00001&cat=A2d)



**Figura 4-** Eritroplasia na região anterior da mucosa jugal. Observa-se uma superfície lisa e aveludada com coloração vermelha. Imagem retirada de: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A3000010&cat=A3](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A3000010&cat=A3)



**Figura 5-** Eritroplasia com evolução maligna, comissural. Observa-se a lesão vermelha com superfície aveludada na mucosa do lábio inferior (seta amarela), um aumento de volume, exofítico e uma zona com formação de crostas que se estende até ao vermelhão do lábio (seta vermelha). Esta última zona mostrou histopatologicamente CPC. Imagem retirada de: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000011&cat=B1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000011&cat=B1)



**Figura 6 -** Eritroleucoplasia na zona comissural. Apresenta uma superfície plana e coloração mesclada vermelho e branco. Imagem retirada de: [http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2a00014&cat=A2a](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2a00014&cat=A2a)



**Figura 7** - Eritroleucoplasia com superfície nodular na mucosa jugal. A lesão apresenta uma base eritematosa de onde se projectam pequenos nódulos com coloração branca. Imagem retirada de:

[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2a00004&cat=A2a](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A2a00004&cat=A2a)



**Figura 8**– Eritroleucoplasia no bordo lateral da língua com áreas nodulares que mostraram CPC histopatologicamente (seta). Imagem retirada de:

[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000005&cat=B1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000005&cat=B1)



**Figura 9**- Líquen plano reticular. Observam-se características as estrias de Wickham em lesões simétricas e bilaterais na mucosa jugal. Imagem retirada de:

[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000037&cat=A4](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000037&cat=A4)



**Figura 10-** Líquen plano erosivo na mucosa jugal. São visíveis áreas eritematosas de erosão intercaladas com estrias de Wickham. Imagem retirada de:  
[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000030&cat=A4](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A4000030&cat=A4)



**Figura 11** – Líquen plano erosivo no bordo lateral da língua com transformação maligna (seta). A lesão encontra-se rodeada pelas características estrias brancas. Imagem retirada de:  
[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000021&cat=B1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000021&cat=B1)



**Figura 12**–Fibrose oral submucosa. É visível a limitação de abertura bucal. Imagem retirada de:  
[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A5000001&cat=A5](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A5000001&cat=A5)





**Figura** - Fibrose oral submucosa que apresenta um crescimento exofítico proliferativo na mucosa jugal que histologicamente mostrou ser CPC. Imagem retirada de:  
[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000017&cat=B1](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=B1000017&cat=B1)



**Figura** – Palatite de fumador em inversão. Observa-se uma zona vermelha bem definida na mucosa palatina. Imagem retirada de:  
[http://screening.iarc.fr/atlasoral\\_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A1300003&cat=A13](http://screening.iarc.fr/atlasoral_detail.php?flag=0&lang=1&Id=A1300003&cat=A13)

ARQUITECTURA	CITOLOGIA
Estratificação irregular do epitélio	Variação anormal do tamanho do núcleo (anisonucleose)
Perda de polaridade das células basais	Variação anormal da forma do núcleo (pleiomorfismo nuclear)
Aumento do número de figuras mitóticas	Variação anormal do tamanho da célula (anisocitose)
Mitoses superficiais anormais	Variação anormal da forma da célula (pleiomorfismo celular)
Queratinização prematura em células singulares (disqueratose)	Aumento da relação núcleo/citoplasma
Pérolas de queratina	Aumento do tamanho do núcleo
	Figuras mitóticas atípicas
	Hipercromasia
	Aumento do número e tamanho dos nucléolos

**Tabela 1** - Critérios usados no diagnóstico de displasia epitelial. Adaptado de: Barnes

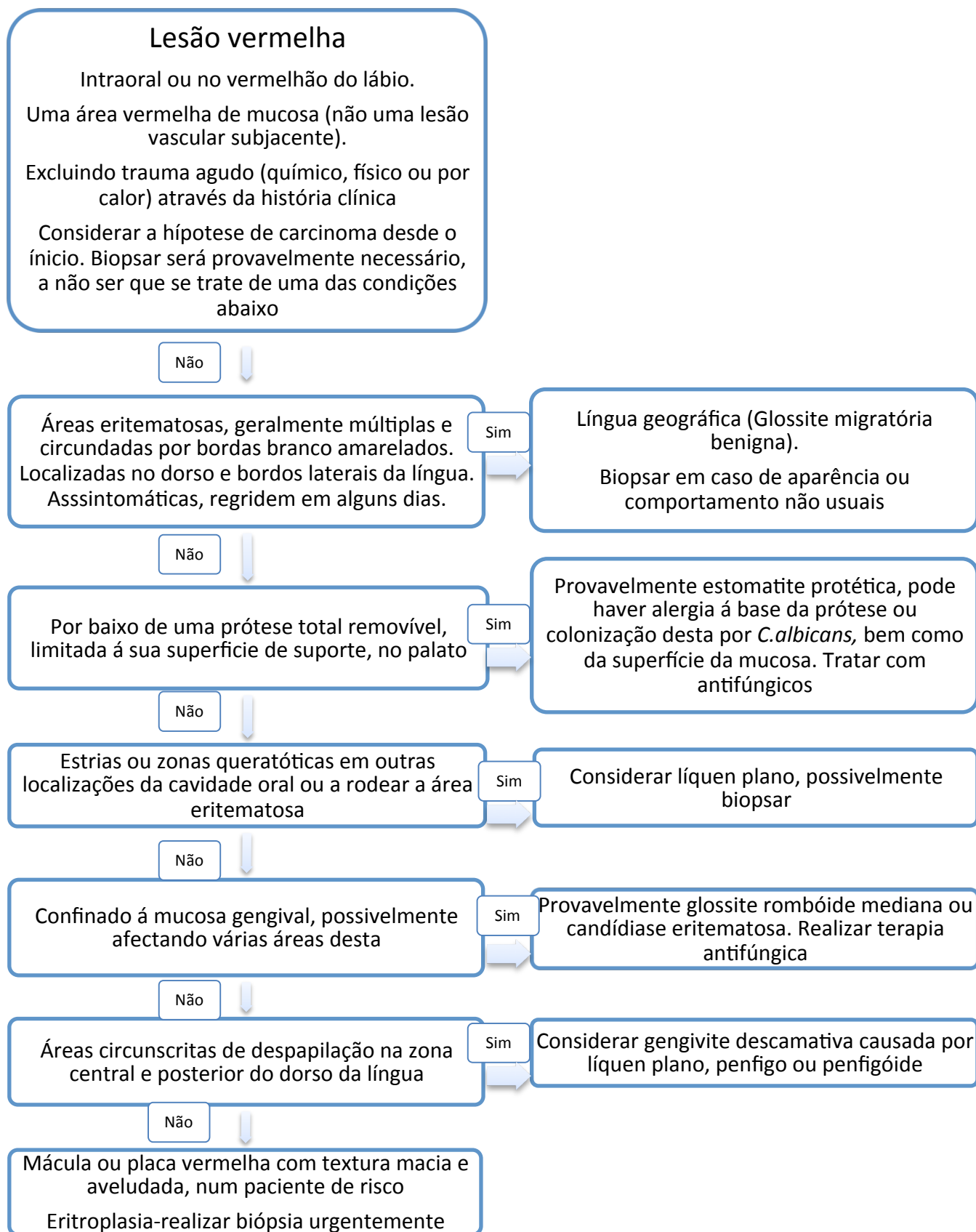
L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. World Health Organization Classification of Tumours \_ Pathology & Genetics \_ Head and Neck Tumors. WHO International Agency for Research on Cancer, IARC Press, Lyon 2005

GRAU	
HIPERPLASIA PAVIMENTOSA	Pode ocorrer na camada espinhosa (acantose) e/ou na camada basal/parabasal (hiperplasia das células basais); A arquitetura mostra estratificação regular sem atípia
DISPLASIA LEVE	A perturbação da arquitetura está limitada ao terço inferior do epitélio e acompanha--se de atípia celular.
DISPLASIA MODERADA	A perturbação da arquitetura estende-se ao terço médio do epitélio
DISPLASIA GRAVE	As alterações da arquitetura envolvem mais de dois terços do epitélio ; alterações do terço médio do epitélio com atípia celular suficiente são consideradas como displasia grave e não moderada
CARCINOMA IN SITU	Alterações da arquitetura ao longo de toda a espessura ou quase toda a espessura das células viáveis acompanhada de atípia celular marcada

**Tabela 2** - Classificação da displasia epitelial. Adaptado de: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, eds. World Health Organization Classification of Tumours \_ Pathology & Genetics \_ Head and Neck Tumors. WHO International Agency for Research on Cancer, IARC Press, Lyon 2005

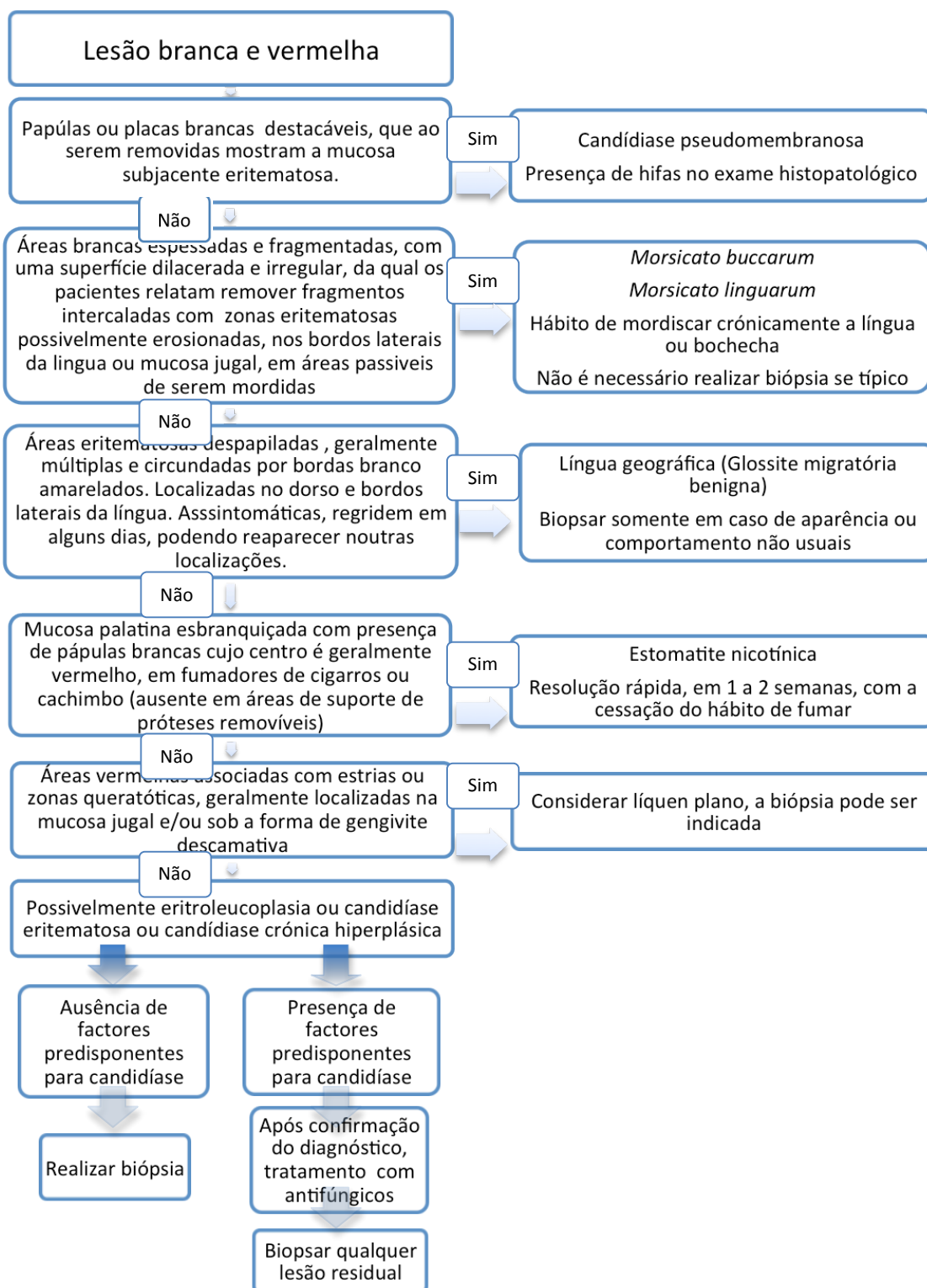
**Nota:** Esta página corresponde ao Diagrama A, que por motivos de formatação se encontra num documento á parte.





**Diagrama B** – Esquema de diagnóstico diferencial de lesões vermelhas comuns da mucosa oral.

Adaptado de : Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine. 8ed, R.A.Cawson E.W.Odell. Editora Churchill Livingstone Elsevier 2002 Edimburg



**Diagrama C** – Esquema de diagnóstico diferencial e abordagem das lesões brancas e vermelhas mais comuns. Adaptado de : Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine. 8ed, R.A.Cawson E.W.Odell. Editora Churchill Livingstone Elsevier 2002 Edimburg